

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE ÓPTICA Y OPTOMETRÍA**

**Departamento de Matemática Aplicada (Biomatemática)**



**TESIS DOCTORAL**

**Procesamiento de la información en los núcleos principal e  
interpolares del complejo sensorial del trigémino de la rata**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**Carlos Torets Serrano**

**Directores**

**Fivos Panetsos Petrova  
Abel Sánchez Jiménez**

**Madrid, 2018**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE ÓPTICA Y OPTOMETRÍA**

**Departamento de Matemática Aplicada**

**(Biomatemática)**



**PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN EN LOS  
NÚCLEOS PRINCIPAL E INTERPOLAR DEL  
COMPLEJO SENSORIAL DEL TRIGÉMINO  
DE LA RATA**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

***Carlos Torets Serrano***

Bajo la dirección de los Doctores

Fivos Panetsos Petrova

Abel Sánchez Jiménez

Madrid, 2017



**Universidad Complutense de Madrid**

Facultad de Óptica y Optometría

**PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN EN LOS  
NÚCLEOS PRINCIPAL E INTERPOLAR DEL  
COMPLEJO SENSORIAL DEL TRIGÉMINO  
DE LA RATA**

Trabajo de investigación que presenta

***Carlos Torets Serrano***

para optar al grado de doctor en Óptica, Optometría y Visión

De la Universidad Complutense de Madrid

Dirigido por los Doctores

**Fivos Panetsos Petrova**

Catedrático de la Sección Departamental de Matemática Aplicada  
(Biomatemática)

de la Facultad de Óptica y Optometría

de la Universidad Complutense de Madrid

y

**Abel Sánchez Jiménez**

Profesor Contratado Doctor

de la Facultad de Ciencias Biológicas

de la Universidad Complutense de Madrid





---

**Universidad Complutense de Madrid**

Facultad de Óptica y Optometría

Departamento de Matemática Aplicada (Biomatemática)

*Doctorado en Óptica, Optometría y Visión*

**PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN EN LOS  
NÚCLEOS PRINCIPAL E INTERPOLAR DEL  
COMPLEJO SENSORIAL DEL TRIGÉMINO  
DE LA RATA**

**VºBº de los Directores de la Tesis**

**Fdo. Prof. Fivos Panetsos Petrova**

**Fdo. Prof. Abel Sánchez Jiménez**

**Madrid,**

**Marzo de 2017**



*a Carla*



# **AGRADECIMIENTOS**

---



Si me recliné y aislé de lo exterior es para poder ser útil a muchos. Ninguno de mis días transcurre en ocio, reivindico partes de la noche para el estudio, al sueño no me entrego sino sucumbo y aun cayéndose mis ojos de fatiga por la vigilia, los retengo fijados en mi obra. Pero ya es la hora de terminar y por otra parte, como instituido, debo pagar por medio de esta carta. Esto no proviene de mi obra, como hasta ahora, pillemos a Séneca, de quien estas palabras leí el cual de Epicuro tomó prestadas:

"Para lograr la verdadera libertad es necesario ser esclavo de la filosofía". No hay demoras en el día en que a ella te sujetas y entregas: inmediatamente te hace girar sobre ti mismo. Lo mismo es en efecto servir la filosofía que la libertad, porque el día que la consideres tuya ya estarás pagando un alto precio porque esclavo te hará su pilar. He vivido el curso que la fortuna me puso, he recorrido viendo una adolescente que ambulaba retirada, le pregunto que hacía sola, dijo - "hablo, pero tú no me escuchas porque no me entiendes". Yo he de entenderte, tú debes de replantearte, mientras miras a quienes están delante de ti piensa en cuantos te siguen. Si quieres mostrarte agradecido frente a lo divino y frente a tu propia vida, piensa en cuántos ya superaste. Pero por otra parte, ¿qué te importan los otros? Te superaste ya a ti mismo.

A esta altura, he de pagarte mi deuda. Te propongo en consecuencia esta sentencia. Al día siguiente de cultivar mi sapiencia, me reclutaste tú, Panetsos, para arrebatarme respuestas perceptivas de los estados cognitivos más elevados de los seres vivos. Los bigotes de roedores estimulábamos y somatosensorialmente sus agregados nos aclamaban. Una oportunidad por cualquier estudiante soñada pues además estaba remunerada. El tiempo demostró que no fue presente alguno, pero si una oportunidad por muchos deseada. No cultivamos demasiados pergaminos, pero por algún escrito nos conocen, aunque más bien nos señalan. Con el conocimiento parto agradecido, porque aquí mi deuda ya está saldada.

Agradecido estoy de personas que junto a mí recorrieron en principio esta angosta senda del experimento y el conocimiento. A mi fiel amigo Marcos, por el recuerdo de un gran comienzo y la tristeza de su lejanía, aunque debemos estar contentos porque aseguró su futuro a pesar de empeñar su prodigiosa mente tan bienvenida en complutense. A la rauda, divertida y veloz mente de Elena, que aquí la maldijo la fortuna pero que se armó de entereza y de valor y ahora como doctora investiga en Cottonopolis. Mi mente no puede borrar esos años cómplices tan divertidos y sacrificados. Más lejos le tocó marcharse a la Doctora Celia, al nuevo continente. A pesar de ser duro formarte, a pesar de no ser reconocido en tu tierra, aunque tengas



que partir... si la base del conocimiento persigues la luz del esplendor estará cerca de ti. Todos ellos algo común consiguieron, estatus, pero sus primeros golpes de sabiduría en el Grupo de Neurocomputación y Neuro-robótica los dieron. Compañeros... siempre serán, a pesar de la distancia y las frustraciones siempre clamaron mis directores..."preparados estáis para lo peor, sois todo terreno por lo que en cualquier lugar podréis empezar de cero". Es tremendo lo que se siente después de años investigando cuando en tú mente se reafirma la existencial tesis Socratiniana, "solo sé que nada sé". Pero como la historia pone a todo el mundo en su sitio, hasta los niveles de serotonina y dopamina, solo puedo apoyarme en un sentimiento moderno e incluso ególatra, con efluvios de oxitocina y endorfina, que hace honor a la presente realidad y porque el mundo se hizo de dementes en los que nadie creyó...we will rock you: Marcos, Director of Technical Development at IOT. Torrance, California 257. EE.UU. Elena, Researcher at The University of Manchester, United Kingdom. Celia, Postdoctoral Researcher, Tufts University, Boston. EE.UU.

Un grupo es como una red neuronal, a pesar de que aparentemente se imponen en su funcionamiento los estados caóticos, las respuestas ante estímulos exteriores suelen ser certeras aunque dependan de cierta latencia y experiencia para dar la respuesta adecuada y sobrevivir en el medio. Al igual que las distintas estaciones de relevo que forman un sistema sensorial, los agregados que están en las primeras estaciones deben procesar acciones comprometidas aunque inhiban o simplemente modulen a la estación suprema de la corteza, que seguidamente modulará e impondrá. Un sistema nunca funciona correctamente sin los agregados de la primera estación, pues no puede empezar a funcionar.

Siempre estuve arropado y respetado por todos los agregados del grupo, de los que también he llegado a ser amigo por oscilar entorno a mí y respetarnos en nuestras opiniones. Por lo que les estoy tremendamente agradecido. Cada uno con su idiosincrasia son trabajadores natos como Cristina, Eva, Alicia, Liav y Luis. Y a la corteza somatosensorial del grupo de Neurocomputación, Celia, por haber velado siempre por mis intereses.

Al Dpto. de Matemática Aplicada (Biomatemática) de la Facultad de Ciencias Biológicas, por haberme acogido y hacerme sentir como el hijo pródigo y por gozar de la protección de su directora, Ana Isabel, la cual se encargó de que el consejo del departamento ayudara a sufragar el seguro médico de mi estancia en Estados Unidos.

Y a disfrutar y escuchar los consejos y sabidurías de Antonio, una de las mejores personas que conozco, por su templanza y serenidad. Un hombre bueno.

A la UCM por concederme la beca esencial predoctoral gracias a la cual se llevó a cabo este trabajo de investigación. Y por la concesión de varias becas de estudios e incluso la pequeña beca como ayuda para mi estancia en la Universidad de Florida, Estados Unidos. Sumas no excesivamente cuantiosas, pero realmente valiosas cuando regresas a Ítaca con las manos vacías. Aunque sea triste desde el punto de vista de un doctorando que la verdad de las cosas finitas se conozca por la naturaleza de su final.

A mi familia, especialmente a Cristina por haberse ocupado de nuestra hija, Carla, debido a las largas jornadas de estudio que tuve que mantener para estar a la altura de la Complutense.

A mi hermana Melín y por ende a Julián y Rut, por haber estado ahí siempre, y responder de manera neuronal, en milisegundos, a todas las necesidades del sistema, de mi sistema, como lo hace la glía a sus neuronas.

Nuevamente a mi hermana Melín y a mi hermana MariCarmen, por haberse ocupado de mis padres mientras yo seguía ocupando mi tiempo de ocio en el estudio. Y a mis padres, Petra y Manuel, que seguro que este estímulo les provoca una respuesta evocada estén donde estén.

El sistema nervioso responde a un estímulo de manera jerarquizada, por lo que las primeras estaciones de relevo suelen hacer un primer procesamiento raudo y veloz, en respuesta a la estimulación externa, pero es la estación tálamica la que desarrolla un procesamiento especial de todos los sentidos. Siempre estaré agradecido a mi director de tesis Abel por haber ejercido las funciones de rol talámico y comportarse como el marcapasos que dio fruto al presente trabajo. Además de arroparme cuando más se descompensaron mis niveles de serotonina.

Al inventor, Pako, pues como el legendario Michelangelo o el mismísimo Julio Verne, se hizo eco de todas las locuras que pasaban por nuestras mentes engendrando prototipos que siempre fueron útiles a nuestro grupo, y siempre de una manera altruista y desinteresada, gracias por la donación de lo más importante que dispone el ser humano, su tiempo y su intelecto, a cambio de nada. Además de ejercer como padre, hermano y amigo.

A Pepón por su ayuda con la expresión gráfica y por ser un buen amigo.

A Jason, el investigador que me acogió en su laboratorio del Hospital Shands de la Universidad de Florida. A pesar de que hizo que trabajara duro, nunca olvidaré aquel sábado por la noche en el laboratorio cuando me enseñó a colocar los optrodes en el cráneo de un ratón anestesiado para llevar a cabo registros optogenéticos en la corteza cerebral, creando una atmosfera distendida bajo la música de Ton Waits.

Solo es un perdedor el que no lo intenta y deja el agua correr.

Aunque no sea...,

Aunque si sea...,

lo que no consiguió hacerme entender Belén que la vida me lo cuente que a la vuelta de la esquina seguro que va y me hincan el diente. Aunque solo quiero decirle lo que un trovador de Aluche cantaba: "déjame que pose para ti, eres tu mi artista preferida..."

Y como dice el loco...no vine aquí para hacer amigos, pero siempre, siempre podrás contar conmigo. Dicen de mí que soy un tanto animal, pero en el fondo soy un sentimental. Mi familia no son gente normal de otra época y corte moral. Resuelven sus problemas de forma natural. Para qué discutir, si puedes pelear. Dame una sonrisa de complicidad y toda tu vida se detendrá. Nada será lo mismo, nada será igual, ya sabes...feo, fuerte y formal. Mi fama me precederá hasta el infinito y más allá.

Y a Carreño por ser un profesor comprometido, además de buen amigo.

# ÍNDICE

---



# Contenido

---

SUMMARY .....	1
RESUMEN.....	13
<b>I. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>27</b>
<b>1. PLANTEAMIENTO Y VISIÓN GLOBAL DE LA TESIS.....</b>	<b>29</b>
<b>1.1. ANTECEDENTES. ....</b>	<b>31</b>
1.1.1. Estructura y fisiología de la vía trigeminal de la rata. ....	33
1.1.2. El complejo sensorial del trigémino (CST).....	43
1.1.3. Papel de los procesos oscilatorios en el procesamiento de la información.....	60
1.1.4. Relación entre la posición de la vibrisa y la respuesta neuronal.....	62
1.1.5. Campos receptivos y procesamiento de la información. ....	64
<b>II. HIPÓTESIS OBJETIVOS.....</b>	<b>71</b>
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>73</b>
2.1. HIPÓTESIS.....	73
2.2. OBJETIVOS. ....	74
<b>III. MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>	<b>77</b>
<b>3. MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>79</b>
3.1. ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN.....	79
3.2. PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS.....	80
3.3. REGISTROS ELECTROFISIOLÓGICOS.....	81
3.4. ESTIMULACIÓN DE LAS VIBRISAS.....	82
3.5. PROCESAMIENTO HISTOLÓGICO.....	84
3.6. ANÁLISIS DE DATOS.....	86
3.6.1. Caracterización electrofisiológica básica.....	87
3.6.2. Caracterización de patrones dinámicos.....	88
3.6.3. Caracterización de la relación entre la posición de la vibrisa y la respuesta evocada en los núcleos del CST. ....	90

3.6.4. Caracterización de la modulación periférica de la respuesta evocada por estimulación del centro del campo receptivo en cada vía.....	93
3.6.5. Estudio del efecto de la posición en la estimulación periférica de la vibrisa adyacente y la vibrisa lejana con respecto a la respuesta evocada de la vibrisa principal por estimulación simulatánea.....	97
<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>99</b>
<i>4.1. DIFERENCIACIÓN DEL PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN SOMATOSENSORIAL A NIVEL DEL TRONCO DEL ENCÉFALO.....</i>	<i>101</i>
4.1.1. Diferencias en la actividad básica neuronal de las neuronas de PrV y SpVi ante una estimulación.....	102
4.1.2. Diferencias en los patrones dinámicos de la actividad neuronal en PrV y SpVi.....	110
<i>4.2. RELACIÓN ENTRE LA POSICIÓN DE LA VIBRISA Y LA RESPUESTA EVOCADA EN LOS NÚCLEOS DEL CST. ....</i>	<i>125</i>
4.2.1. Evaluación de la relación entre las variables respuesta y la posición del bigote...	126
4.2.2. Modelos de regresión entre las variables de respuesta y la posición de la vibrisa principal.....	131
4.2.3. Comparación de los de los modelos obtenidos en ambos núcleos (PrV y SpVi). ....	135
4.2.4. Desarrollo de un modelo bayesiano para la predicción de la posición de la vibrisa estimulada a partir de los modelos de regresión.....	137
4.2.5. Rendimiento del modelo Bayesiano. ....	139
<i>4.3. MODULACIÓN PERIFÉRICA DE LA RESPUESTA EVOCADA POR ESTIMULACIÓN DEL CENTRO DEL CAMPO RECEPTIVO EN CADA VÍA. ....</i>	<i>144</i>
4.3.1. Efecto de la estimulación periférica sobre la respuesta evocada por la vibrisa principal.....	146
4.3.2. Efectos excitadores y/o inhibidores de la estimulación de la AW sobre la respuesta evocada por vibrisa principal. ....	152
4.3.3. Comparación de los distintos tipos de efectos.....	155
4.3.4. Heterogeneidad de efectos del CR periférico sobre las variables estudiadas.....	158
4.3.5. Influencia de la actividad de una vibrisa lejana fuera del CR, sobre la respuesta evocada por el CR central.....	162
4.3.6. Efectos excitadores y/o inhibidores de la estimulación de la vibrisa fuera del CR sobre la respuesta evocada por el CR central.....	169
4.3.7. Control de efectos del exterior del CR, por una vibrisa lejana.....	171

4.3.8. Heterogeneidad de efectos de las vibrisas lejanas sobre las variables estudiadas.	172
4.3.9. Efecto de la posición de la vibrisas periféricas y las vibrisas lejanas con respecto a la respuesta evocada de la vibrisa principal por la estimulación simultánea.	174
4.3.10. Control de efectos por la distancia a la PW.	175
4.3.11. Control de efectos de modulación en base a la posición con respecto a la PW.	180
4.3.12. Representación del CR promedio.	186
<b>V. DISCUSIÓN</b>	<b>189</b>
5.1. <i>COMPORTAMIENTO ELECTROFISIOLÓGICO DE LOS NÚCLEOS PRV Y SPVL</i>	191
5.1.1. Caracterización básica de la respuesta evocada por la estimulación de las vibrisas.	191
5.1.2. Procesos oscilatorios en los nucleos del CST.	194
5.2. <i>RELACIÓN ENTRE LA POSICIÓN DE LA VIBRISA Y LA RESPUESTA EVOCADA EN LOS NÚCLEOS DEL CST.</i>	200
5.3. <i>EFFECTO SOBRE LA RESPUESTA EVOCADA POR LA VIBRISA PRINCIPAL DEL RESTO DE VIBRISAS.</i>	208
<b>VI. CONCLUSIONES</b>	<b>217</b>
6. <i>CONCLUSIONES</i>	219
<b>VII. ABREVIATURAS</b>	<b>221</b>
<b>VIII. ÍNDICE DE TABLAS</b>	<b>227</b>
<b>IX. ÍNDICE DE FIGURAS</b>	<b>231</b>
<b>X. REFERENCIAS</b>	<b>239</b>
<b>XI. ANEXOS</b>	<b>257</b>
11. <i>ARTÍCULOS PUBLICADOS</i>	258





## SUMMARY

---



## INTRODUCTION

---

Sensory information gathered from vibrissae reaches the somatosensory cortex through two parallel pathways: lemniscal and paralemniscal. The data from several studies indicate that this parallel processing is not redundant since each of the given pathways processes different aspects of the incoming information. Both pathways find their origin at the level of the brainstem in the nuclei of the Trigeminal Sensory Complex, the Principal Sensory nucleus -the lemniscal pathway- and the Spinal Interpolar nucleus -the paralemniscal pathway-. The present Thesis aims to determine to which extend vibrissae information is processed differentially at these subthalamic nuclei.

Since the beginning of the 20<sup>th</sup> Century the importance of whiskers for rodents has been thought as a highly developed sensory input (Vincent 1912). The somatosensory organ of the rat (whiskers or vibrissae) is located on its snout and is composed by a matrix of about 30 long whiskers which are moved by the animal in order to locate, to identify objects and to differentiate textures and properties of the movement of objects (Guic-Robles, Jenkins, and Bravo 1992; Harvey, Bermejo, and Zeigler 2001) since the visual input obtained from their surroundings is quite reduced. The somatosensory organ in rats resembles to the fingertips of primates due to its sensorial and perceptive features (Lichtenstein, Carvell, and Simons 1990). Therefore the importance of deep comprehension of the physiology of the nuclei involved in the information that rodents gather from their environments.

Each vibrissa is attached to a follicular complex or vibrissal follicle, formed by a series of highly vascularized receptors or mechanoreceptors joint to muscular endings that are activated rather by the movement and vibration of whiskers, converting this signal into a neuronal code. The tactile information gathered from vibrissae is projected by the infraorbital nerve through the ganglion of Gasser (Vg) towards the nuclei of the Trigeminal Sensory Complex (CST) in the brainstem (Waite and Tracey 1995). Once there, the data splits in order to reach the primary somatosensory cortex (S1) by two possible pathways: the lemniscal, which relays in the posteromedial ventral nucleus of the thalamus (VPm), and the paralemniscal one that meets finally the medial posterior nucleus of the thalamus (Pom) (Diamond and Armstrong-James 1992). If the two nuclei play an active role in differential information processing their neurons could display differences in their electrophysiological activity, more probably under stimulation of the whiskers.

The somatotopy throughout the pathway is highly precise so that the neurons related to the processing of tactile information gathered by vibrissae of the involved nuclei are organized into a number of cylindrical-shaped aggregates known as barrilettes in the STC, barrelloids in the thalamus, VPM and PoM, and barrels in S1 (Bates and Killackey 1985; Belford and Killackey 1979; Land and Simons 1985a; Welker and Woolsey 1974; Van der Loos 1976; Woolsey and Van der 1970; Arvidsson 1982). In each nuclei these aggregates are organized in such away to faithfully represent the pattern of distribution vibrissae have on the snout. Anatomical studies have demonstrated a one-to-one relationship between individual vibrissae and the corresponding aggregates in the STC, thalamus and S1 (Chmielowska, Carvell, and Simons 1989; Veinante and Deschenes 1999; Williams, Zahm, and Jacquin 1994).

The results obtained in this thesis are organized into three separated parts or complementary studies concerning the differential processing of the Principal nucleus and Spinal Interpolar nucleus of the STC. In the first part, basic aspects of neuronal activity in the two nuclei and the dynamics of the electrophysiological responses of their neurons are described. The role of oscillatory activity was studied as one of the finest mechanisms of information processing performed by the central nervous system. In the second part, a study on the role played by the location of the stimulated vibrissa in the vibrissae matrix for the determination of the neuronal responses. On the basis of these results an inverse prediction model of the information processing was designed for the neuronal aggregates of the two nuclei. The results support the theory of internuclear differences and complementary parallel processing of somatosensory information.

Finally, the internal dynamics of the receptive fields and the center-periphery relations were studied, focusing on neuronal responses to combined stimuli of the principal vibrissa and the adjacent vibrissae and the modulating effect of distant vibrissae to the principal one.

## **EXPERIMENTAL DESIGN, MATERIALS, AND METHODS**

---

Data were obtained from 37 adult Wistar albino rats weighting 220-280grams. Animals were anesthetized and placed into a stereotaxic device that allowed accurate and adequate access to both the brain structures and the vibrissae that were stimulated in the process. The recording electrodes were located in the related nucleus area according to the coordinates given by the atlas of Paxinos and Watson (Paxinos and

Watson 1998). The somatotopy of each nucleus was taken into account to determine the proper barrillete to be recorded. When every neuron was located, the length of its receptive field was manually determined by its principal vibrissa. Once the principal vibrissa was targeted, the entire activity of the neuron was recorded during 180 seconds firstly without stimulation (spontaneous activity), and then during the stimulation of the principal vibrissa. Vibrissae were stimulated with 50 pulses of compressed air (10 psi) during 10 minutes applied at a frequency of 0.5 Hz. This form of stimulation is similar to the contact of rat's whiskers with an object in movement facing at the rodent, causing a movement of the vibrissa in a natural way, followed by a free vibration. The pulses of compressed air were generated by a pneumatic pump to control the outgoing pressure and were applied to the distal region of the vibrissa by means of a 0.5 mm diameter silicone tube placed face-caudally at a distance of 10-12 mm far from the vibrissa. In some neurons, in addition to the stimulation of the principal vibrissa, one of the adjacent vibrissae or a distant vibrissa was stimulated as well. In order to determine the influence on the activity of these nuclei of both sensory afferent and as the feedback through S1 in some animals the ganglion fibers were sectioned, while in others the somatosensory cortex was aspirated. The recorded signal was digitized to be stored in a computer for further analysis.

At the end of each experiment, the animals were injected intraperitoneally with pentobarbital (50 mg/kg) in order to maintain or increase their anesthetic condition for subsequent intraventricular perfusion with 4% paraformaldehyde. After the extraction of the brain, its histological processing was carried out to determine the registration area.

The records obtained allowed the extraction of spikes as events and different variables were analyzed within the response of the vibrissae stimulation: latency of the first spike, interval between the two spikes, and number of principal spikes evoked. In addition, autocorrelation histograms and peristimuli histograms were constructed in order to study the activity of neurons, mainly to determine if this activity presented rhythmicity.

## RESULTS AND DISCUSSION

---

### Basic electrophysiological performance

The variables considered in the present study were (1) receptive fields dimension, CR or number of whiskers able to modify neuron spike activity; (2) initial latency, FL or

time lapse between whisker deflection and the first neural evoked response; (3) secondary latency, SL or time lapse between whisker deflection and the second neural response to the stimulus; (4) spikes number, NS, number of spikes evoked by a whisker stimulation after a post-stimulus given time; (5) effectiveness, RR or number stimuli able to evoke a measurable neural response versus the total number of stimuli applied on PW (principal whisker) and AWs (adjacent whiskers); (6) proportion of neurons which reached the maximum response rate or  $RR=1$ .

PrV neurons' receptive fields were typically smaller than those of SpVi neurons ( $1.24 \pm 0.57$  whiskers in PrV versus  $2.19 \pm 1.30$  whiskers in SpVi). Likewise, they were conformed by a single vibrissa located in PrV (82.76% of cases) and two or more vibrissae in SpVi (58% of cases, 2-11 whiskers). Both, dimension and variability differences in receptive fields between PrV and SpVi, match results from previous studies although different methodologies previously applied.

The time interval between vibrissa deflection and the first evoked neural response is a good indicator of the nervous system response speed when an external medium stimulus is applied. This interval provides information on codification and data processing whilst the time needed for the second spike to appear and its variability, can only be involved in information coding and processing. Generally, latency values presented here are similar to those described in previous research (Minnery, Bruno, and Simons 2003; Sosnik, Haidarliu, and Ahissar 2001a; Gibson 1987).

The stimulation of the principal vibrissae evokes a first spike in the PrV with an initial average latency of  $13.04 \pm 3.38$  ms, while the second spike appears at  $19.12 \pm 6.72$ ms. In the SpVi the initial latency was significantly lower ( $10.97 \pm 3.01$ ms), while no difference was observed in the second spike ( $16.21 \pm 7.50$ ms) between nuclei. Data leads us to conclude that the SpVi nucleus processes information from an external stimulus faster (Lavallee et al. 2005; Ahissar et al. 2001; Sosnik, Haidarliu, and Ahissar 2001a; Veinante, Jacquin, and Deschenes 2000). Stimulation of the adjacent vibrissae, AWs, was also carried out to the principal vibrissa in order to check the response of the peripheral receptive field. As in the case of the PW, in the SpVi the initial latency is significantly lower but no differences are seen in the PrV in the arise of the second spike.

The number of spikes that a vibrissa evokes by stimulation is classically related to the intensity of the stimulus (Kandel, Jessell, and Schwartz 1994) and allows a standard

characterization of registered neuron's behavior, together with the type of tonic or phasic response, lead us to see adaptive neuronal behaviors, rapid or slow; excitatory or inhibitory. The average number of spikes evoked by the PrV neurons is very similar to that of the SpVi; either after the stimulation of their PW and after the stimulation of the AW. In the case of the PrV the internuclear difference has not been statistically significant due to a lack of potency for the small sample of AWs that evoked responses given by these neurons.

In the PrV the neurons showed effectiveness before the stimulation of the PW of  $0.95 \pm 0.13$  average responses, reaching the maximum effectiveness in 79.31% of the cases. The neurons registered in the SpVi had an average effectiveness of  $0.98 \pm 0.09$ , reaching the maximum in 90.32% of the cases. There were no significant differences in either the average effectiveness or the proportion of neurons with maximum effectiveness. The stimulation of the AWs was less effective than the stimulation of the PW in both nuclei; the SpVi turned to be the most effective of the two in the peripheral stimulation.

### Oscillatory Processes

The rhythmic activity available in different structures of the nervous system plays an important role in information processing and coding (Abarbanel and Talathi 2006; Ahissar, Sosnik, and Haidarliu 2000; Jones, Depireux, et al. 2004; Longtin, Bulsara, and Moss 1991; Paxinos and Watson 1998; Sánchez-Jiménez, Panetsos, and Murciano 2009; Talathi, Abarbanel, and Ditto 2008).

Rodents have different patterns of rhythmic movement of their vibrissae, including whisking, a rhythmic beat between 4 and 12 Hz performed by the animal during active perception (Bermejo, Vyas, and Zeigler 2002; Carvell and Simons 1990; Sachdev, Sellien, and Ebner 2001; Salinas et al. 2000) Salinas et al., 2000).

The high percentage of oscillating neurons in the SpVi -whose neurons usually receive information from rows or columns of vibrissae, and the moderate level of oscillations in PrV -whose neurons integrate the contribution of a smaller number of vibrissae (Jacquin and Rhoades 1990) in contrast to SpVi, support the hypotheses of Markram et al., (Markram et al. 1997). These authors propose that the oscillatory activity can contribute to the synchronization of spatially distributed neurons, as it would improve the spatial sum of the synaptic potentials that these neurons evoke in their target cells.



The acquired data show a strong rhythmic activity in both PrV and SpVi, suggesting that the two pathways could modulate and amplify the transmitted tactile information. The rhythmic activity observed in STC nuclei is endogenous. It is not generated by the afferent activity of trigeminal ganglion fibers nor by the action of the cortico-trigeminal input. A large part of the oscillations observed at rest after cortical entry elimination has frequencies below 10 Hz. This finding, together with the rhythmic activity recorded in the SpVi, the main trigeminal input to the cerebellum, supports the hypothesis that 7-8 Hz local field oscillations observed in the cerebellum of awakened rats arise from the STC (Hartmann and Bower 1998). Rhythmic activity with a similar frequency also persists in the dorsal column nuclei after aspiration of the cortex (Panetsos, Nuñez, and Avendaño 1998b). These observations suggest the existence of a continuous baseline of <10 Hz oscillatory activity in the somatosensory pathway, in consonance with (Hartmann and Bower 1998) hypotheses. The relationship between information processing and coding by whisker vibration and neuronal rhythmic activity within the STC nuclei is unclear. However, the modulation of the frequency for the encoding of the information in the STC and the rhythmic activity in the PrV and SpVi could play some role in this process. The numerous rhythmic spikes arising from the multi-whisker inputs to individual SpVi neurons are compatible with sensory decoding, which would require accurate synchronization of information for the execution of neuronal "computations". Nuñez and Malmierca (Nuñez and Malmierca 2007) suggested that the enhancement of the oscillatory activity by the action of cortical inputs can synchronize neurons located in the same or different relay stations in order to improve sensory processing. Our data are consistent with this idea, since after the withdrawal of the cortical input, the oscillation frequencies were lowered in both nuclei and the rhythmic synchronization in the SpVi was drastically reduced.

#### *Effect of the position of the vibrissa on the evoked response.*

The trigeminal pathway is uniquely organized, given that the spatial arrangement of the vibrations in the snout is represented throughout the sensory pathway by well-differentiated cell aggregates in each of the relay nuclei, from the brainstem to the Somatosensory cortex, whose neurons respond primarily or even exclusively to a particular whisker (Land et al. 1995; Ma 1991; Woolsey and Van der 1970). These relative positions of aggregates correspond to rows (R) and columns (C) (Figure 1) that compound this highly regulated, genetically-determined spatial matrix (Van der Loos et

al. 1986; Abarbanel and Talathi 2006; Ahissar, Sosnik, and Haidarliu 2000; Jones, Lee, et al. 2004; Longtin, Bulsara, and Moss 1991; Petersen 2002; Sánchez-Jiménez, Panetsos, and Murciano 2009; Talathi, Abarbanel, and Ditto 2008). The fact that the physical properties of the whiskers are determined by their position within the vibrissae matrix (Neimark et al. 2003; Quist, Faruqi, and Hartmann 2011; Towal et al. 2011), implies that the neural responses to the stimulation of such whiskers have a strong dependence on this specific location (Andermann and Moore 2006; Brecht, Roth, and Sakmann 2003; Panzeri et al. 2003). The relationship between the position of the vibrissa and the neural response must be reflected in the corresponding cellular aggregates at every level of the central nervous system to show a relation between the position of a vibrissa and the pattern evoked by its stimulation in its corresponding cellular aggregate, established at the level of its mechanoreceptor. The results show that there is indeed a certain dependence between the position of the stimulated vibrissa and several variables of the response evoked.

The regression models, according to our study, give evidence of the correlation between the responses studied and the location of the stimulated vibrissa. This correlation is more intense and involves more variables in the SpVi nucleus, this suggests a differential functionality between both cores that would relate the processing carried by the PrV with the object detection and the SpVi, mainly the spatial location and characterization. The relationship of the responses with the row in the PrV nucleus suggests a fast and inaccurate localization of the detected objects, whereas SpVi could indicate accurately their position and increasing computing time.

#### *Effect of the periphery on the response evoked by the center receptive field.*

Once the basic electrophysiological characteristics of the neurons were determined in both nuclei, we studied the internal dynamics of their receptive fields and, particularly, the role of the periphery on the response of the principal vibrissa.

The effect of the adjacent vibrissae and of the vibrissa considered distant, on the studied variables (FL, SL and NS) has been classified as: i) excitatory (E), when the stimulation of the adjacent vibrissa produces an increase on the number of evoked responses or a decrease in latency (either FL and SL); ii) inhibitory (I), if the stimulation of the adjacent vibrissa caused a decrease in the number of spikes evoked by the stimulation of the principal whisker or an increase in latency, (iii) or without effect (N).

Inhibitory effects were predominantly marked by the decrease of the number of evoked spikes, NS, in 49.43% of the cases, whereas in the SpVi, the more common effect was the increase of the number of spikes, NS, in 42.11%, and especially by a decrease of the initial latency FL in the 61.05% of the cases.

The formation of PrV and SpVi receptive fields is not independent from the determination of the dynamic behavior of their electrophysiological responses. Moreover, none of them is due only to the local circuitry of these nuclei. In the SpVi, neurons that innervate a single vibrissa project mainly within the nuclei of the trigeminal complex participating to an extensive network, while the neurons that innervate multiple vibrissae project onto other brain regions (Woolston, LaLonde, and Gibson 1983; Jacquin and Rhoades 1990; Jacquin, Barcia, and Rhoades 1989; Jacquin, Golden, and Rhoades 1989). Part of this network is formed by GABAergic and glycinergic neurons that project from the SpVi onto the PrV (Furuta et al. 2008). This way the SpV and especially the SpVi can modulate PrV sensitivity to the vibrissae inputs (Timofeeva et al. 2005; Furuta et al. 2008; Lee, Carvell, and Simons 2008). This modulation of PrV mediated by SpVi depends on the modulation performed by the somatosensory cortex (Furuta 2010). In this context, the inhibitory effects on PrV described in this thesis on second latency and number of spikes could be mediated by SpVi while inhibitions on the first spike must be mediated by local PrV interneurons. M1 whisking activity excites S1, which in turn activates the inhibitory projection of SpVi into PrV, with the consequent reduce of PrV response (Lee, Carvell, and Simons 2008). This could help the trigeminal nuclei to filter out the "irrelevant" inputs that may be particularly prominent during whisker movement. The activity of the trigeminal sensory nuclei can be modulated by several inputs that mainly reflect the general state of alertness, including a cholinergic projection of the pedunculopontin tegmental nuclei, PPTg (Timofeeva et al. 2005; Beak, Hong, and Lee 2010), a serotonergic projection of raphe nuclei (Lee, Carvell, and Simons 2008), and a noradrenergic projection of the corealocus locus (Moore and Bloom 1979). Therefore, the level of detail of the sensory information transmitted to the rest of the brain by the trigeminal nuclei depends on the behavioral state of the animal (Bosman et al. 2011).

In the final section we describe the effect of the position of the vibrissae in the snout of the animal on the activity of the trigeminal neurons expressed as the probability of excitation or inhibition as a function of the relative position of the whisker. In PrV no effects are visible in the neighborhood of the principal vibrissa. An inhibitory effect appears in the same column and increases when we go far, in both dorsal and ventral

direction. Moreover an excitatory effect appears, such an effect appears when the distance alongside the row increases, though slightly. SpVi shows the opposite behavior, with an excitation that increases with the distance in the same column of the principal whisker. By increasing the distance alongside the row excitation decreases and if we go further inhibition appears.

## CONCLUSION

---

The basic electrophysiological characteristics of the responses of PrV and SpVi neurons to the stimulation of the vibrissae are different.

In both nuclei neurons generate action potentials on a regular time basis, both at rest and under the stimulation of the vibrissae. There are two oscillatory behaviors, one of low frequency that appears at rest and persists during sensory stimulation and another, of high frequency that appears only during stimulation. The rhythmic activity observed in both nuclei is endogenous although the somatosensory cortex modulates different aspects of such activity. Cortical influence is stronger in SpVi.

PrV and SpVi neurons' receptive fields are not restricted to those vibrissae that evoke a response after peripheral stimulation. The receptive fields are more complex, they include facilitation and inhibition processes that act on the responses evoked by the stimulation of the principal vibrissa. Inhibitory processes are dominant in PrV while the opposite occurs in SpVi.

In both nuclei there is a dependence of the response to the stimulation of a certain whisker to the position that whisker occupies in the matrix of the vibrissae. Such dependence is stronger and includes more variables in SpVi suggesting a differential functionality of the two nuclei. It would relate PrV information processing to object detection and SpVi information processing to a precise localization and characterization of such objects.

The spatial location models developed in the present Thesis show a higher level of accuracy while predicting in SpVi than in PrV. This result supports the different functionality in signal processing of the two nuclei.

Globally the results of the present Thesis data allow us to conclude that PrV and SpVi process different aspects of the incoming somatosensory information.



# RESUMEN

---



## INTRODUCCIÓN

---

La información sensorial proveniente de las vibrisas alcanza la corteza somatosensorial a través de dos vías paralelas: lemniscal y paralemniscal. Varios estudios han puesto de manifiesto que este procesamiento en paralelo no es redundante sino que cada vía procesa diferentes aspectos de la información entrante. Ambas vías se originan a nivel del tronco del encéfalo en los núcleos del complejo sensorial del trigémino Principal (la vía lemniscal) y espinal Interpolar (la vía paralemniscal). El objetivo de la presente tesis fue determinar si ya en estos núcleos subtalámicos que originan cada una de las dos vías se produce un procesamiento diferencial de la información proveniente de las vibrisas.

Desde principios del siglo XX se conoce la importancia que suponen los bigotes para los roedores, por ser una entrada sensorial altamente desarrollada (Vincent 1912). El órgano de los bigotes-vibrisas de la rata está ubicado en su hocico y está formado por una matriz de unos 30 bigotes largos que el animal mueve para localizar e identificar objetos, diferenciar texturas y propiedades del movimiento de los objetos (Guic-Robles, Jenkins, and Bravo 1992; Harvey, Bermejo, and Zeigler 2001), ya que obtienen poca información visual del medio que les rodea. Es un órgano que por sus características sensoriales y perceptivas y por su funcionamiento es equiparable a las yemas de los dedos de los primates (Lichtenstien, Carvell, and Simons 1990), de ahí la importancia de conocer la fisiología de los núcleos involucrados en el procesamiento de la información extraída del medio. Cada vibrisa está anclada por su base a lo que se conoce como complejo folicular o folículo vibrisal, formado por una serie de receptores altamente vascularizados o mecanorreceptores aferrados a terminaciones musculares que se activan por el movimiento y/o la vibración del bigote, transduciendo esta señal a código neuronal mediante potenciales de acción. La información táctil obtenida por las vibrisas se proyecta a través del nervio infraorbital atravesando el ganglio de Gasser (Vg) hasta los núcleos del Complejo Sensorial del Trigémino, CST, en el tronco encefálico (Waite and Tracey 1995) que constituye la primera estación de relevo de este tipo de información. Una vez aquí, esta información se bifurca pues alcanza la corteza somatosensorial primaria (S1) por medio de dos vías, la lemniscal, que hace relevo en el núcleo ventral posteromedial del tálamo (VPm), y la paralemniscal, alcanzando el núcleo posterior medial del tálamo (Pom) (Diamond, Armstrong-James, and Ebner 1992) (Figura 1). De este modo, si las dos vías procesan, codifican y transmiten aspectos complementarios de la información táctil y los núcleos del



Complejo Sensorial del Trigémino juegan un papel activo en dicho procesamiento diferencial, las neuronas de los dos núcleos deben presentar diferencias también en su actividad electrofisiológica, tanto bajo estimulación de los bigotes del animal como, posiblemente, en reposo. La somatotopía existente en toda la vía es altamente precisa de manera que las neuronas relacionadas con el procesamiento de la información táctil proveniente de las vibrisas de cada uno de los núcleos implicados, se organizan formando un determinado número de agregados con forma cilíndrica que se denominan barriletes en los núcleos del CST, barriloides en los núcleos del tálamo, VPM y PoM, y barriles en S1 (Bates and Killackey 1985; Belford and Killackey 1979; Land and Simons 1985a; Van der Loos 1976; Welker and Woolsey 1974; Woolsey and Van der 1970; Arvidsson 1982). Estos agregados se ordenan dentro de cada núcleo representando fielmente el patrón de distribución que marcan las vibrisas en el hocico. Estudios anatómicos han demostrado una relación uno a uno entre las vibrisas individuales y los correspondientes agregados en el CST, tálamo y S1 (Chmielowska, Carvell, and Simons 1989; Veinante and Deschenes 1999; Williams, Zahm, and Jacquin 1994).

Los resultados obtenidos en esta tesis se organizan en tres partes o estudios complementarios relativos al procesamiento diferencial de los núcleos Principal y espinal Interpolar del CST. En la primera parte se caracterizaron distintos aspectos básicos de la actividad neuronal en los dos núcleos y la dinámica de las respuestas electrofisiológicas de sus neuronas. Se estudió el papel de la actividad oscilatoria por ser uno de los mecanismos más finos del procesamiento de la información por el sistema nervioso central. En una segunda parte se estudió el papel que juega la ubicación de la vibrisa estimulada en la matriz de vibrisas en la determinación de las respuestas neuronales. En base a estos resultados se diseñó un modelo de predicción inversa del procesamiento de la información por los agregados neuronales de los dos núcleos. Con este modelo se consigue determinar las diferencias funcionales de las vías lemniscal y paralemniscal e inferir de qué manera estas diferencias internucleares pueden ser utilizadas por el sistema nervioso central para procesar en paralelo características complementarias de la información somatosensorial. Por último se abordó la dinámica interna de los campos receptivos y las relaciones centro-periferia, centrando nuestro estudio en las respuestas neuronales a estímulos combinados de la vibrisa principal y las vibrisas adyacentes y en el efecto modulador de vibrisas lejanas sobre la vibrisa principal.

Todos los estudios se llevaron a cabo mediante el registro electrofisiológico de las neuronas de ambos núcleos bajo la estimulación de las vibrisas, tal y como se explica a continuación.

## **DISEÑO EXPERIMENTAL, MATERIAL Y MÉTODOS**

---

Los datos se obtuvieron de 37 ratas adultas albinas Wistar con un peso entre 220-280g. Para llevar a cabo los registros electrofisiológicos los animales fueron sometidos a plano anestésico profundo y colocados después en un dispositivo estereotáxico que permitió el acceso preciso y adecuado tanto a las estructuras cerebrales como a las vibrisas que fueron estimuladas. Los electrodos de registro se situaron en la zona correspondiente a cada núcleo siguiendo las coordenadas obtenidas del atlas de Paxinos y Watson (Paxinos and Watson 1998). Una vez introducidos los electrodos de registro para determinar la zona correcta se tuvo en cuenta la somatotopía de cada núcleo para determinar el barrilete en el que se estaba registrando. Conseguida la localización de una neurona, se estableció, de forma manual, la extensión de su campo receptivo determinando cuál era su vibrisa principal (PW, aquella que evocaba la máxima respuesta). Una vez localizada la vibrisa principal se comenzó a registrar la actividad de la neurona, primero durante 180 segundos sin estimulación (actividad espontánea) y después durante la estimulación de la vibrisa principal. Las vibrisas fueron estimuladas con 50 pulsos de aire comprimido (10 psi) de 10 ms de duración aplicados a una frecuencia de 0.5 Hz. Esta forma de estimulación es semejante al contacto del bigote de la rata con un objeto en movimiento en la dirección rostrocaudal, provocando un desplazamiento de la vibrisa de una manera natural, con su consiguiente vibración libre. Los pulsos de aire comprimido se generaron mediante una bomba neumática que permite controlar la presión de salida y se aplicaron sobre la región distal de la vibrisa por medio de un tubo de silicona de 0.5 mm de diámetro, colocado rostro-caudalmente a una distancia de 10-12 mm de la vibrisa. En algunas neuronas, además de la estimulación de la vibrisa principal se estimuló conjuntamente una de las vibrisas adyacentes (AW) o una vibrisa lejana (DW). Para determinar la influencia sobre la actividad de estos núcleos tanto de la aferencia sensorial como de la retroalimentación a través de S1, en algunos animales se seccionaron las fibras del ganglio, mientras que en otros se aspiró la corteza somatosensorial. La señal registrada fue digitalizada y grabada en un ordenador para su posterior análisis. Una vez finalizado cada experimento, los animales fueron inyectados intraperitonealmente con pentobarbital (50 mg/Kg) con el fin de mantener o incrementar su plano anestésico

profundo para su posterior perfusión intraventricular con paraformaldehído al 4% (PAF). Tras la extracción del cerebro se llevó a cabo su procesamiento histológico para determinar el área de registro.

De los registros obtenidos se extrajeron las espigas como eventos puntuales y se analizaron diferentes variables características de la respuesta evocada por la estimulación de las vibrisas: latencia de la primera espiga, intervalo entre las dos espigas y número de espigas evocadas principalmente. Además se construyeron histogramas de autocorrelación e histogramas periestímulo para el estudio de la actividad de estas neuronas, sobre todo para determinar si dicha actividad presentaba ritmicidad. Todos los resultados se muestran como la media  $\pm$  desviación típica (SD). En cada caso se indica el test estadístico utilizado para analizar los datos, fijando el nivel significativo ( $\alpha$ ) en 0.05. Las comparaciones estadísticas se realizaron utilizando el software Statgraphics Centurion XVII y Matlab ©.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

---

### Comportamiento electrofisiológico básico

Las variables consideradas para el presente estudio fueron (1) la extensión del campo receptivo, CR o número de vibrisas que provocan un cambio en la actividad de la neurona; (2) la latencia inicial, FL o tiempo que transcurre entre la deflexión de la vibrisa y la primera respuesta neuronal evocada; (3) la latencia secundaria, SL o tiempo que transcurre entre la deflexión de la vibrisa y la segunda respuesta neuronal a dicho estímulo; (4) el número de espigas, NS número de espigas evocadas por la estimulación de la vibrisa en un intervalo de tiempo post-estímulo; (5) la efectividad, RR o número de estímulos que evocan una respuesta neuronal medible frente al total de estímulos aplicados a la PW-vibrisa principal y a las AWs-vibrisas adyacentes; y (6) la proporción de neuronas que alcanzaron la tasa de respuesta máxima  $RR=1$ .

Con respecto al tamaño de los campos receptivos, los de las neuronas del PrV fueron típicamente más pequeños que los de las neuronas de SpVi ( $1.24 \pm 0.57$  vibrisas en PrV frente a  $2.19 \pm 1.30$  vibrisas en SpVi) conformados mayoritariamente por una única vibrisa en el PrV (82.76% de los casos) y dos o más en el SpVi (58% de los casos, 2-11 vibrisas). Estas diferencias tanto en la extensión como en la variabilidad de los campos receptivos entre PrV y SpVi concuerdan con el resto de estudios realizados.

El tiempo que transcurre entre la deflexión de la vibrisa y la primera respuesta neuronal evocada es una indicación de la velocidad de respuesta del sistema nervioso ante un estímulo del medio externo y probablemente también de la codificación y el procesamiento de la información mientras que el tiempo de aparición de la segunda espiga y su variabilidad sólo pueden estar implicados en el procesamiento y codificación de la información. En general los valores obtenidos de latencia son similares a los descritos por otros autores (Minnery, Bruno, and Simons 2003; Sosnik, Haidarliu, and Ahissar 2001a; Gibson 1987). La estimulación de la vibrisa principal evoca una primera espiga en el PrV con una latencia inicial media de  $13.04 \pm 3.38$  ms, mientras que la segunda espiga aparece a los  $19.12 \pm 6.72$  ms. En el SpVi la latencia inicial es significativamente inferior ( $10.97 \pm 3.01$  ms) mientras no se aprecian diferencias con el PrV en la aparición de la segunda espiga ( $16.21 \pm 7.50$  ms). En este sentido parece que el núcleo SpVi procesa más rápidamente la información proveniente de un estímulo externo (Lavallee et al. 2005; Sosnik, Haidarliu, and Ahissar 2001a; Veinante, Jacquin, and Deschenes 2000). También se llevó a cabo la estimulación de las vibrisas adyacentes, AWs, a la principal para comprobar la respuesta del campo receptivo periférico. Al igual que en el caso de la PW, en el SpVi la latencia inicial es significativamente inferior pero no se aprecian diferencias en el PrV en la aparición de la segunda espiga.

El número de espigas que evoca una vibrisa por su estimulación está clásicamente relacionado con la intensidad del estímulo (Kandel, Jessell, and Schwartz 1994) y permite realizar una caracterización básica del comportamiento de la neurona registrada que, junto con el tipo de respuesta tónica o fásica permite evidenciar comportamientos neuronales adaptativos, rápidos o lentos, excitatorios o inhibitorios. El número medio de espigas evocadas por las neuronas del PrV es muy similar al del SpVi tanto tras la estimulación de su PW como tras la estimulación de las AW. En el caso del PrV la diferencia internuclear no ha sido estadísticamente significativa debido a una falta de potencia por la pequeña muestra de AWs que evocaron respuestas de estas neuronas. En el PrV las neuronas mostraron una efectividad ante la estimulación de la PW de  $0.95 \pm 0.13$  respuestas de media, alcanzando la efectividad máxima en el 79.31% de los casos. Las neuronas registradas en el SpVi presentaron una efectividad media de  $0.98 \pm 0.09$  alcanzando la máxima en el 90.32% de los casos. No se evidenciaron diferencias significativas ni en la efectividad media ni en la proporción de neuronas con efectividad máxima. La estimulación de las AWs fue menos efectiva que la estimulación

de la PW en ambos núcleos, mostrándose el SpVi el más efectivo de los dos en la estimulación periférica.

### Procesos oscilatorios

La actividad rítmica presente en diferentes estructuras del sistema nervioso y a diferentes niveles morfológicos juega un papel importante en el procesamiento y codificación de la información (Abarbanel and Talathi 2006; Ahissar, Sosnik, and Haidarliu 2000; Jones, Depireux, et al. 2004; Longtin, Bulsara, and Moss 1991; Petersen 2002; Sánchez-Jiménez, Panetsos, and Murciano 2009; Talathi, Abarbanel, and Ditto 2008). Los roedores presentan diferentes patrones de movimiento rítmico de sus vibrisas, entre ellos el whisking, que es un batido rítmico de entre 4 y 12 Hz de las vibrisas realizado por el animal durante la percepción activa (Bermejo, Vyas, and Zeigler 2002; Lichtenstein, Carvell, and Simons 1990; Sachdev, Sellien, and Ebner 2000; Salinas et al. 2000). El alto porcentaje de neuronas oscilantes en SpVi, cuyas neuronas suelen recibir información de filas o columnas de vibrisas enteras y el nivel moderado de oscilaciones en PrV cuyas neuronas integran la aportación de un menor número de vibrisas (Jacquin and Rhoades 1990) en contraste con SpVi, hacen consistentes las hipótesis de Markram et al., (Markram et al. 1997). Estos autores proponen que la actividad oscilatoria puede contribuir a la sincronización de neuronas espacialmente distribuidas, pues mejoraría la suma espacial de los potenciales sinápticos que estas neuronas evocan en sus células de destino.

Los datos adquiridos evidencian actividad rítmica prominente en ambos núcleos, lo que sugiere que estas dos vías podrían modular y amplificar la eficacia de la información táctil. La actividad rítmica observada en los núcleos del CST es endógena no siendo generada por actividad aferente de las fibras del ganglio trigémino ni por la acción de las entradas cortico-trigeminales. Una gran parte de la actividad oscilatoria persistente observada sin estimulación después de la eliminación de la entrada cortical tiene frecuencias por debajo de 10 Hz. Este hallazgo, junto con la destacada actividad rítmica producida en el SpVi, principal entrada trigeminal al cerebelo, apoya la hipótesis de que las posibles oscilaciones de potencial de campo entre 7-8 Hz observadas en los hemisferios laterales del cerebelo de ratas despiertas surgen del CST (Hartmann and Bower 1998). Actividad rítmica con una frecuencia similar también persiste en los núcleos de la columna dorsal después de la aspiración de la corteza (Panetsos, Nuñez,

and Avendaño 1998b). Estas observaciones de las dos primeras estaciones de relevo del sistema somatosensorial apuntan a la existencia de una línea base continua de actividad oscilatoria  $< 10$  Hz en la vía somatosensorial, en consonancia con las hipótesis de Hartmann y Bower (Hartmann and Bower 1998).

La relación entre procesamiento de la información y la codificación debido a las vibraciones del bigote y a la actividad rítmica neuronal dentro de los núcleos del CST es confusa, pero la modulación de la frecuencia para la codificación de la información en el CST y la actividad rítmica en los PrV y SpVi podrían desempeñar algún papel en este proceso. Las numerosas espigas o picos rítmicos evocados derivados de las entradas multi-vibrisa de neuronas individuales del SpVi son compatibles con la decodificación sensorial, lo que requeriría una sincronización precisa de la información para la ejecución de “cálculos” neuronales. Nuñez y Malmierca (Nuñez and Malmierca 2007) sugirieron que el realce de la actividad oscilatoria por acción de las entradas corticales puede sincronizar neuronas localizadas en una misma o en diferentes estaciones de relevo para mejorar el procesamiento sensorial. Nuestros datos son coherentes con esta idea, pues tras el retiro de la entrada cortical se registró la bajada de las frecuencias de oscilación en ambos núcleos y se redujo drásticamente la sincronización rítmica en el SpVi.

#### *Efecto de la posición de la vibrisa sobre la respuesta evocada.*

La vía trigeminal se organiza de forma única, pues la disposición espacial de las vibrisas en el hocico, está representada en toda la vía sensorial, mediante agregados celulares bien diferenciados en cada uno de los núcleos de relevo, desde el tronco del encéfalo hasta la corteza somatosensorial, cuyas neuronas responden principalmente o incluso exclusivamente a un bigote en particular (Land et al. 1995; Ma 1991; Woolsey and Van der 1970) Dichas posiciones relativas de estos agregados son coincidentes por tanto con el arreglo en filas (F) y columnas (C) (Figura 1) que forma esta matriz espacial altamente regular determinada genéticamente ((Woolsey and Van der 1970; Abarbanel and Talathi 2006; Ahissar, Sosnik, and Haidarliu 2000; Jones, Lee, et al. 2004; Longtin, Bulsara, and Moss 1991; Petersen, Panzeri, and Diamond 2002; Sánchez-Jiménez, Panetsos, and Murciano 2009; Talathi, Abarbanel, and Ditto 2008). Como las propiedades de los bigotes están determinadas por su posición dentro de la matriz de vibrisas (Neimark et al. 2003; Quist, Faruqi, and Hartmann 2011; Towal et al. 2011) las

respuestas neuronales (es decir, los picos de patrón temporal) provocan una fuerte dependencia de esta ubicación (Andermann and Moore 2006; Brecht, Roth, and Sakmann 2003; Panzeri et al. 2003). La relación entre la posición de la vibrisa y la respuesta neural debe reflejarse en los agregados celulares correspondientes en cada nivel del sistema nervioso central de tal manera que se evidencie una relación entre la posición de una vibrisa y el patrón evocado por su estimulación en su correspondiente agregado celular conforme a lo establecido a nivel de su mecanorreceptor. Los resultados obtenidos muestran que, efectivamente, existe cierta dependencia entre la posición que ocupa la vibrisa estimulada y varias variables características de la respuesta evocada por dicha estimulación.

Los modelos de regresión resultantes de nuestro estudio indican la existencia de correlación entre las respuestas estudiadas y la localización de la vibrisa estimulada. Dicha correlación es más intensa y abarca más variables en el núcleo SpVi, sugiriendo una funcionalidad diferencial entre ambos núcleos que relacionaría el procesamiento por parte del núcleo PrV con la detección de objetos y la del núcleo SpVi, preferentemente, con la localización y caracterización espacial de los mismos. La relación de las respuestas exclusivamente con la fila en el núcleo PrV, sugiere una localización rápida y poco precisa de los objetos encontrados, mientras que SpVi, podría indicar con mayor precisión y tiempo de computación la posición de los mismos.

#### *Efecto de la periferia sobre la respuesta evocada por el centro del CR.*

Una vez determinadas las características electrofisiológicas básicas de las neuronas de ambos núcleos se abordó el estudio de la dinámica interna de sus campos receptivos y en particular el papel de la periferia sobre la respuesta de la neurona a estímulos proporcionados en la vibrisa principal. El efecto de una vibrisa adyacente y de la vibrisa que se consideró lejana, sobre cada una de las variables estudiadas (FL, SL y NS) se clasificó como: i) excitadora (E), cuando la estimulación de la vibrisa adyacente produce un incremento del número de respuestas evocadas o un descenso de la latencia (FL o SL); ii) inhibidora (I), si la estimulación de la vibrisa adyacente provocaba un descenso en el número de espigas evocadas por la estimulación de la vibrisa principal o un incremento de la latencia, iii) sin efecto (N), cuando no se evidenciaban cambios en las variables de respuesta. De esta manera, en PrV predominaron efectos inhibitorios marcados mayoritariamente por el descenso del número de espigas

evocadas, NS en un 49,43% con un efecto promedio que evidenció una disminución espigas, mientras que en SpVi, por el contrario, el efecto excitador más común se caracterizaba por elevar el número de espigas NS, en el 42,11%, y especialmente por el recorte (disminución) de la latencia inicial, FL en un 61,05%.

La formación de los campos receptivos de PrV y SpVi y la determinación del comportamiento dinámico de sus respuestas electrofisiológicas no son independientes y tampoco se deben exclusivamente a la circuitería local de dichos núcleos. En el SpVi las neuronas que inervan una sola vibrisa proyectan principalmente dentro de los núcleos del complejo del trigémino formando parte de una extensa red, mientras que las neuronas que inervan múltiples bigotes se proyectan a otras regiones cerebrales (Woolston, LaLonde, and Gibson 1983; Jacquin 1989; Jacquin, Barcia, and Rhoades 1989). Parte de esta red la componen neuronas GABAérgicas y glicinérgicas que proyectan de SpVi a PrV (Furuta et al. 2008). Las interneuronas glutamatérgicas de SpVc proyectan tanto a SpVi como a PrV (Furuta et al. 2008). De esta manera el SpV y sobre todo el SpVi puede modular la sensibilidad de PrV a las entradas de vibrisas (Timofeeva et al. 2005; Furuta et al. 2008; Lee, Carvell, and Simons 2008). Esta modulación del PrV mediada por el SpVi está sujeta a su vez a la modulación ejecutada por la corteza somatosensorial (Furuta 2010). En este contexto, los efectos inhibidores en PrV descritos en esta tesis sobre la segunda latencia y el número de espigas podrían estar mediados por SpVi mientras que las inhibiciones sobre la primera espiga deben estar mediados por interneuronas locales de PrV. La actividad del whisking en M1 activa S1, que a su vez activa la proyección inhibitoria de SpVi a PrV, reduciendo la respuesta de PrV (Lee, Carvell, and Simons 2008). Esto podría ayudar a los núcleos del trigémino a filtrar los inputs “irrelevantes” que pueden ser particularmente prominentes durante el movimiento de batido. La actividad de los núcleos sensoriales del trigémino puede ser modulada por varios inputs que reflejan principalmente el estado general de alerta, incluyendo una proyección colinérgica de los núcleos tegmentales pedunculopontinos, PPTg (Timofeeva et al. 2005; Beak, Hong, and Lee 2010), una proyección serotoninérgica de los núcleos del rafe (Lee, Carvell, and Simons 2008) y una proyección noradrenérgica del locus coeruleus (Moore and Bloom 1979). Por tanto, en conjunto, el nivel de detalle de la información sensorial transmitida al resto del cerebro por los núcleos del trigémino depende del estado de comportamiento del animal (Bosman et al. 2011).

En el apartado final describimos el efecto de la posición de la vibrisa en el hocico sobre la actividad de la neurona trigeminal expresado como la probabilidad de causar



un efecto excitatorio, o inhibitorio como función de la posición relativa del bigote. En el PrV no hay ningún efecto alrededor de la vibrisa principal, aumentado la frecuencia de efectos inhibidores en la misma columna de la vibrisa principal según esté alejada la vibrisa estimulada tanto dorsal como ventralmente y aumenta la frecuencia de efectos excitadores al alejarse en la fila, pero levemente. El SpVi muestra un comportamiento contrario, aumentando con la distancia la frecuencia de efectos excitadores en la misma columna que la vibrisa principal, mientras que al alejarse en la fila aumenta la frecuencia de vibrisas sin efecto y, cuanto más se aleja la fila, aumenta la frecuencia de efectos inhibidores.

## CONCLUSIONES

---

Las características electrofisiológicas básicas de las respuestas de las neuronas del PrV y SpVi a la estimulación de las vibrisas son diferentes.

En ambos núcleos hay neuronas que disparan potenciales de acción a intervalos de tiempo fijos, tanto en espontánea como bajo estimulación de las vibrisas. Existen dos comportamientos oscilatorios diferentes, uno de baja frecuencia que aparece en espontánea y suele mantenerse durante la estimulación sensorial, y otro de alta frecuencia que sólo aparece durante la estimulación de las vibrisas.

La actividad rítmica observada en estos núcleos es endógena, si bien la corteza somatosensorial modula diferentes aspectos de dicha actividad rítmica. La influencia cortical es más fuerte en SpVi.

Los campos receptivos de las neuronas de PrV y SpVi no se circunscriben a aquellas vibrisas capaces de evocar una respuesta sino que son más complejos, incluyendo procesos de facilitación e inhibición sobre la respuesta evocada por la estimulación de la vibrisa principal. En el núcleo principal predomina la inhibición y en el núcleo interpolar facilitación.

En ambos núcleos existe una cierta dependencia de la respuesta evocada por la estimulación de una vibrisa en función de la posición que ocupa ésta en la matriz de vibrisas. Esta dependencia es más intensa y abarca más variables en el núcleo espinal interpolar lo que sugiere una funcionalidad diferencial entre ambos núcleos que relacionaría el procesamiento por parte del núcleo principal con la detección de objetos

y la del núcleo espinal interpolar con la localización y caracterización espacial precisa de los mismos.

En los modelos de localización espacial desarrollados se obtiene una precisión en las predicciones muy superior en el núcleo espinal interpolar con respecto a las obtenidas en el núcleo principal. Este resultado avala la funcionalidad diferencial de ambos núcleos en el reconocimiento de las señales.

Globalmente, los resultados de la presente Tesis nos permiten concluir que los núcleos, sensorial principal y espinal interpolar del complejo sensorial del trigémino, procesan aspectos diferentes de la información entrante.



# I. INTRODUCCIÓN

---



## 1. PLANTEAMIENTO Y VISIÓN GLOBAL DE LA TESIS.

La información sensorial es procesada por el sistema nervioso central de forma jerarquizada a través de núcleos de relevo secuenciales en el tronco encefálico, el tálamo y la corteza cerebral. Cada una de la estaciones recibe información sensorial de los receptores situados en la periferia y mediante redes neuronales procesa, transforma y codifica las señales recibidas, capacitando al sistema en el reconocimiento del medio.

El sistema sensorial de las vibrisas de los roedores se manifiesta como un sistema de procesamiento de la información somatosensorial homólogo al sistema de los dedos de los primates. La información proveniente de las vibrisas alcanza la corteza a través de dos vías paralelas, la lemniscal y la paralemniscal, que se originan a nivel del tronco del encéfalo en el núcleo principal del complejo sensorial del trigémino la primera y en la región interpolar del núcleo espinal del mismo complejo la segunda. Hipotetizando que si las dos vías procesan, codifican y transmiten aspectos complementarios de la información táctil y que los núcleos del Complejo Sensorial del Trigémino juegan un papel activo en dicho procesamiento diferencial, las neuronas de los dos núcleos deben presentar diferencias también en su actividad electrofisiológica, tanto bajo estimulación de los bigotes del animal como, posiblemente, en reposo.

El trabajo de la presente Tesis se divide en tres partes fundamentales.

En la primera parte se caracterizaron distintos aspectos de la actividad neuronal en los dos núcleos arriba mencionados y la dinámica de las respuestas electrofisiológicas de sus neuronas. Se estudió con más profundidad el papel de la actividad oscilatoria por ser uno de los mecanismos más finos del procesamiento de la información por el sistema nervioso central y el papel de la ubicación de la vibrisa estimulada en el hocico del animal en la determinación de las respuestas neuronales.

En una segunda parte se diseñará un modelo bayesiano del procesamiento de la información por los agregados neuronales de los dos núcleos. Con este modelo conseguimos determinar las diferencias funcionales de las vías lemniscal y paralemniscal y dar una explicación de qué manera estas diferencias internucleares pueden ser utilizadas por el sistema nervioso central para procesar en paralelo características complementarias de la información somatosensorial.

En la tercera parte se abordó la dinámica interna de los campos receptivos y las relaciones cetro-periferia, centrando nuestro estudio en las respuestas neuronales a estímulos combinados de la vibrisa principal y las vibrisas adyacentes y en el efecto modulador de vibrisas lejanas sobre la vibrisa principal.

## 1.1. ANTECEDENTES.

La percepción constituye un proceso cognitivo que no se genera de forma inmediata, se registra de manera sensorial, se elabora a lo largo de las vías sensoriales y se gestiona en la corteza cerebral. Su desarrollo conlleva una respuesta retardada pues lleva contenida la experiencia acumulada o registrada a través de un bucle de entrada de constante secuencia de lo percibido, donde el medio de desarrollo juega un papel fundamental marcando el enriquecimiento de esta percepción. Desde un punto de vista de reconversión experimental filosófica, fruto del desarrollo de la percepción empírica del pasado filosófico regenerador de las teorías del procesamiento de la información, la percepción es considerada como un proceso altamente superior e integrador de datos sensoriales. La percepción es definida por la Gestalt como el proceso cognitivo más importante, o experiencia inmediata ya estructurada de la realidad exterior. El bucle continuo de lo percibido da lugar a “lo computado”, distintos niveles neurológicos responsables de la detección de características específicas haciéndolas propias al sistema combinándolas con información almacenada,... ha lugar entonces a la experiencia perceptiva. La actividad perceptual implica la adaptación del organismo a un medio específico evolucionando en consecuencia, definiendo la estructura de cada organismo en tipos característicos que permiten notar ciertos aspectos del ambiente más que otros o simplemente no detectar ninguno en absoluto. La percepción o construcción del sujeto que deriva de la relación establecida entre el presente y el pasado; depende de la habilidad y experiencia del preceptor para manejar esta relación. Postulado por Neisser (Neisser 1976), reflejo de la percepción como término evolutivo.

El Sistema Nervioso Central de los seres vivos percibe sin cesar información tanto del medio externo en el que se desenvuelve como de diferentes circunscripciones del propio organismo (medio interno). Esta información es captada gracias a diminutas estructuras llamadas receptores, cuya misión es traducir un determinado tipo de energía, acción física o química, proveniente tanto del exterior como del interior, a código neuronal. En animales superiores, la información obtenida por un determinado tipo de receptor se proyecta a la corteza a través de estaciones de relevo formando una vía o sistema sensorial. A lo largo de la vía la información se integra también con otras modalidades sensoriales y/o con información almacenada previamente (experiencia) para ejecutar una respuesta adecuada al entorno medioambiental.



La información somestésica entra el sistema nervioso a través de receptores sensibles a múltiples características físicas dependientes de la especialización fisiológica de los mismos como por ejemplo desplazamiento, vibración, etc. La información somestésica es conducida por dos vías distintas, la de sensibilidad protopática que agrupa estímulos táctiles poco precisos además de los dolorosos y térmicos, y la de sensibilidad epicrítica que canaliza estímulos táctiles y musculoesqueléticos finos y discriminatorios.

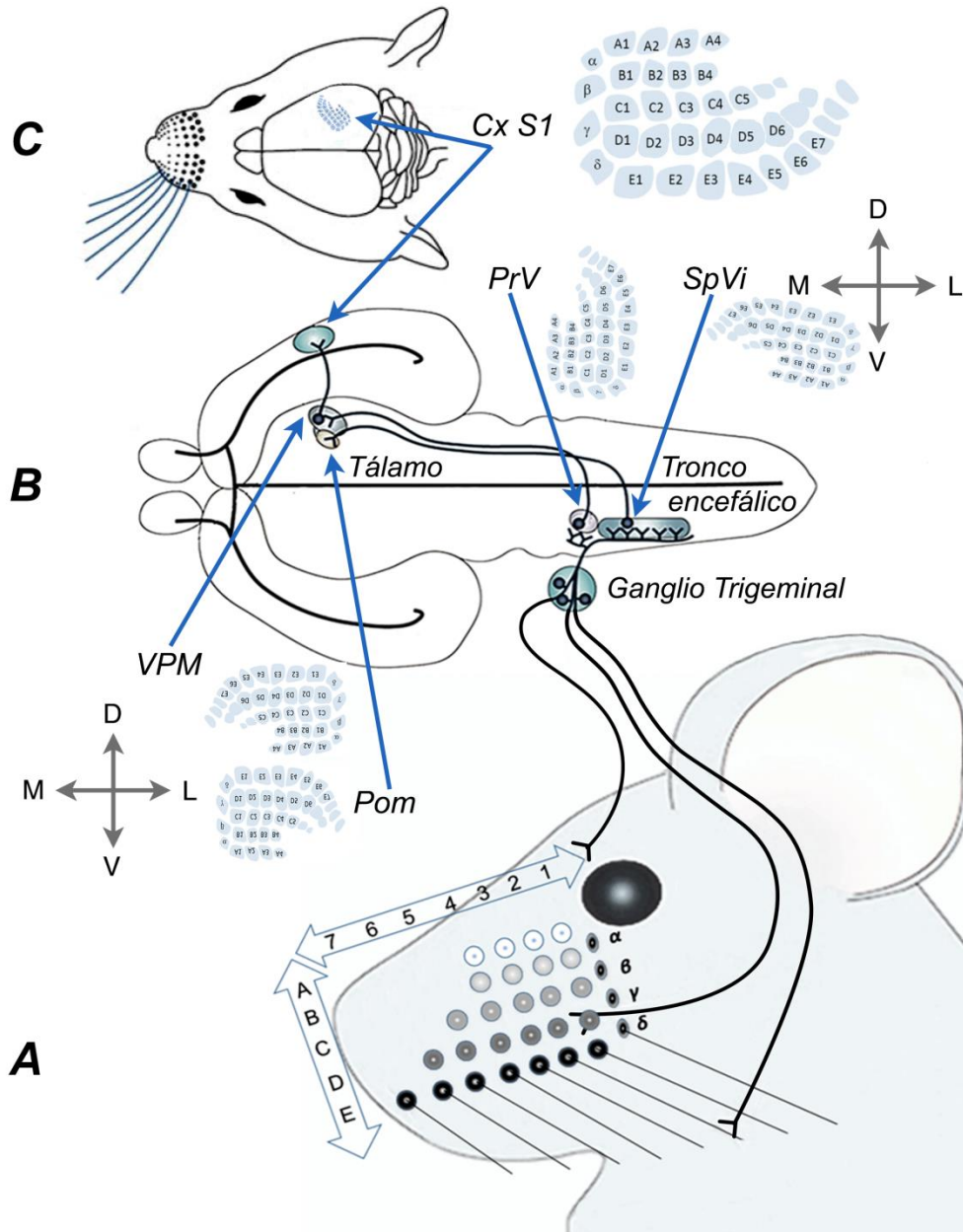
En el caso de la sensibilidad epicrítica los estímulos aplicados en la periferia son transformados en impulsos eléctricos gracias una serie de mecanorreceptores de bajo umbral de dos tipos: receptores cutáneos y receptores profundos. A su vez, podemos dividir en varias subcategorías a estos receptores en función de: 1) su localización, piel lampiña (o glabra), pelo, piel pilosa, músculos, articulaciones o tendones; 2) el tipo de estímulo que consigue excitarlos a bajo umbral, desplazamiento lento o rápido, vibración, aceleración, etc.; 3) por su comportamiento a la estimulación (por su adaptación rápida o lenta) (Perl, Whitlock, and Gentry 1962).

En la presente Tesis y salvo mención explícita, se considera sólo la vía de la sensibilidad epicrítica de la rata y en particular la parte de la vía lemniscal correspondiente a las vibrisas (bigotes largos) de la rata.

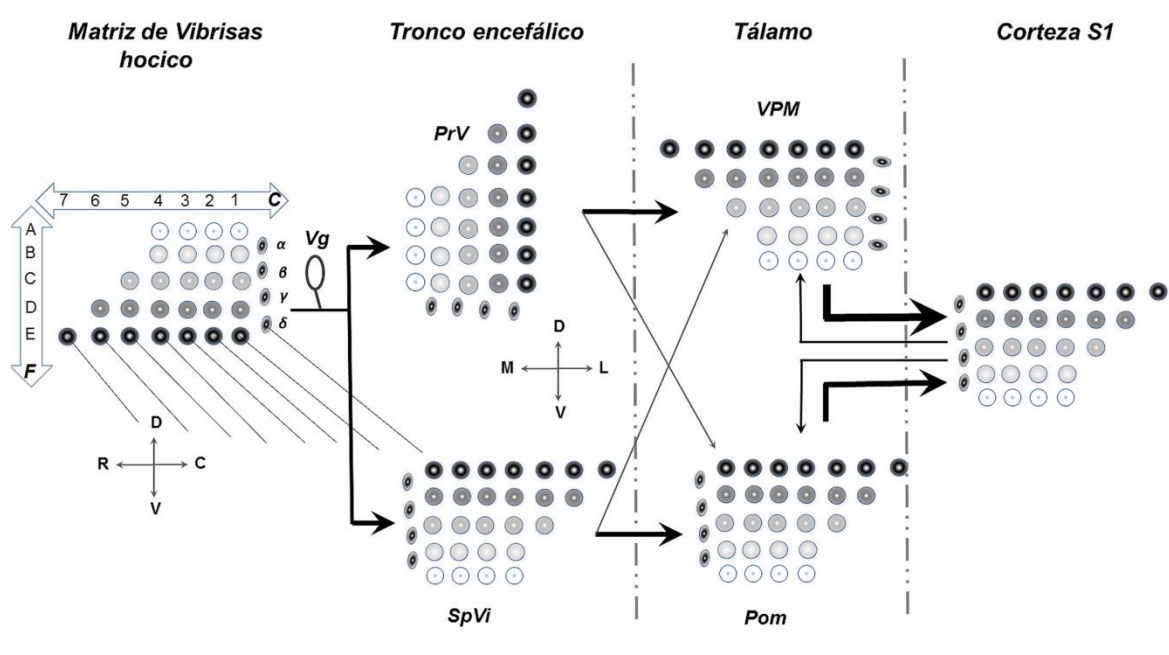
### **1.1.1. Estructura y fisiología de la vía trigeminal de la rata.**

Desde principios del siglo XX se conoce la importancia que suponen los bigotes para las ratas y roedores, por ser una entrada sensorial altamente desarrollada (Vincent 1912). La gran sensibilidad y movilidad de las vibrisas permite la integración de estos animales en un entorno nocturno (Ahissar, Sosnik, and Haidarliu 2000; Arabzadeh, Petersen, and Diamond 2003; Moore 2004; Neimark et al. 2003; Sánchez-Jiménez, Panetsos, and Murciano 2009; Wolfe et al. 2008).

Este órgano ubicado en el hocico de los roedores está formado por una serie de bigotes o vibrisas que el animal mueve para localizar e identificar objetos, diferenciar texturas, (Bermejo, Vyas, and Zeigler 2002; Guic-Robles, Valdivieso, and Guajardo 1989; Hutson and Masterton 1986), en definitiva para captar información de tipo somatosensorial altamente precisa, para forzar una respuesta adecuada al medio; siendo un órgano, que por su proyecciones neuronales, es equiparable a la función de discriminación que ejecutan las yemas de los dedos de cualquier primate (Carvell and Simons 1990). Los objetos en el medio externo son percibidos mediante interacciones y sinergias entre las señales complejas codificadas a nivel neuronal y nuevas señales generadas por la deflexión de las vibrisas cuando hacen contacto con un objeto externo (Carvell and Simons 1990; Hutson and Masterton 1986). La información táctil obtenida por las vibrisas se proyecta a través del nervio infraorbital de la división maxilar (V2) del quinto par craneal o nervio trigémino (nV), atravesando el ganglio de Gasser o semilunar (Vg) hasta los núcleos del Complejo Sensorial del Trigémino, CST, del rombencéfalo, en el tronco encefálico (Waite and Tracey 1995), que constituye la primera estación de relevo de este tipo de información transmitida por los axones de los cuerpos neuronales de estos núcleos. Una vez aquí, esta información se bifurca pues alcanza la corteza somatosensorial primaria (S1) por medio de dos vías que además se decusan y proyectan al tálamo contralateral, la lemniscal, que hace relevo en el núcleo ventral posteromedial del tálamo (VPm), y la paralemniscal, alcanzando el núcleo posterior medial del tálamo (Pom) (Diamond and Armstrong-James 1992).



**Figura 1.** Diseño gráfico del sistema trigeminal de la rata. En **A** se observa la matriz que forman las vibrisas en el hocico de la rata orientadas en filas y columnas. Estas son inervadas por la rama infraorbitaria del nervio trigémino, se observa la vía de las aferencias primarias que parten desde las vibrisas atravesando el ganglio de Gasser (Vg) (Inervación de la cabeza y cara de la rata por las divisiones oftálmica, mandibular -inervación de las vibrisas-, y maxilar) del nervio trigémino hasta los núcleos del Complejo Sensorial del Trigémino, CST en el tronco encefálico, que constituye la primera estación de relevo de la información transmitida. En **B** observamos la posición de los núcleos PrV y SpVi, en el tronco encefálico, mostrando en el exterior de la ilustración la colocación y posición de sus agregados celulares, barriletes, indicando su somatotopía. Se observa la proyección de cada uno de estos núcleos al tálamo, vía lemniscal (PrV) a VPM y paralemniscal (SpVi) a Pom, y la representación somatotópica de los barriloides de estos núcleos talámicos. En **C**, mediante una vista zenital de la cabeza de la rata, se observa la posición de las vibrisas en el hocico, el lugar donde se encuentran los agregados celulares barriles y su somatotopía en la corteza cerebral y la proyección tálamo-cortical.



**Figura 2.** Somatotopía de la vía trigeminal. Los barriletes están presentes en los núcleos, PrV y SpVi. Estos agregados celulares se hacen más evidentes en el tálamo (barriloides) y en S1 (barriles).

La somatotopía existente en toda la vía es altamente precisa (figura 2), de manera que las neuronas (núcleos del CST, el tálamo y S1) relacionadas con el procesamiento de la información táctil proveniente de las vibrisas, de cada uno de los núcleos implicados, se reorganizan formando un determinado número de agregados con forma cilíndrica que se denominan barriletes en los núcleos del CST, barriloides en los núcleos del tálamo, VPM y PoM, y barriles en S1 (Bates and Killackey 1985; Belford and Killackey 1979; Land and Simons 1985b; Van der Loos 1976; Welker and Woolsey 1974; Woolsey and Van der 1970; Arvidsson 1982). Estos agregados se ordenan dentro de cada núcleo representando fielmente el patrón de distribución que marcan las vibrisas en el hocico (figura 2). Estudios anatómicos han demostrado una relación uno a uno entre las vibrisas individuales y los correspondientes agregados en el CST, tálamo y S1 (Chmielowska, Carvell, and Simons 1989; Veinante and Deschenes 1999; Williams, Zahm, and Jacquin 1994).

A continuación se describe la organización y fisiología de cada una de las estructuras de esta vía.

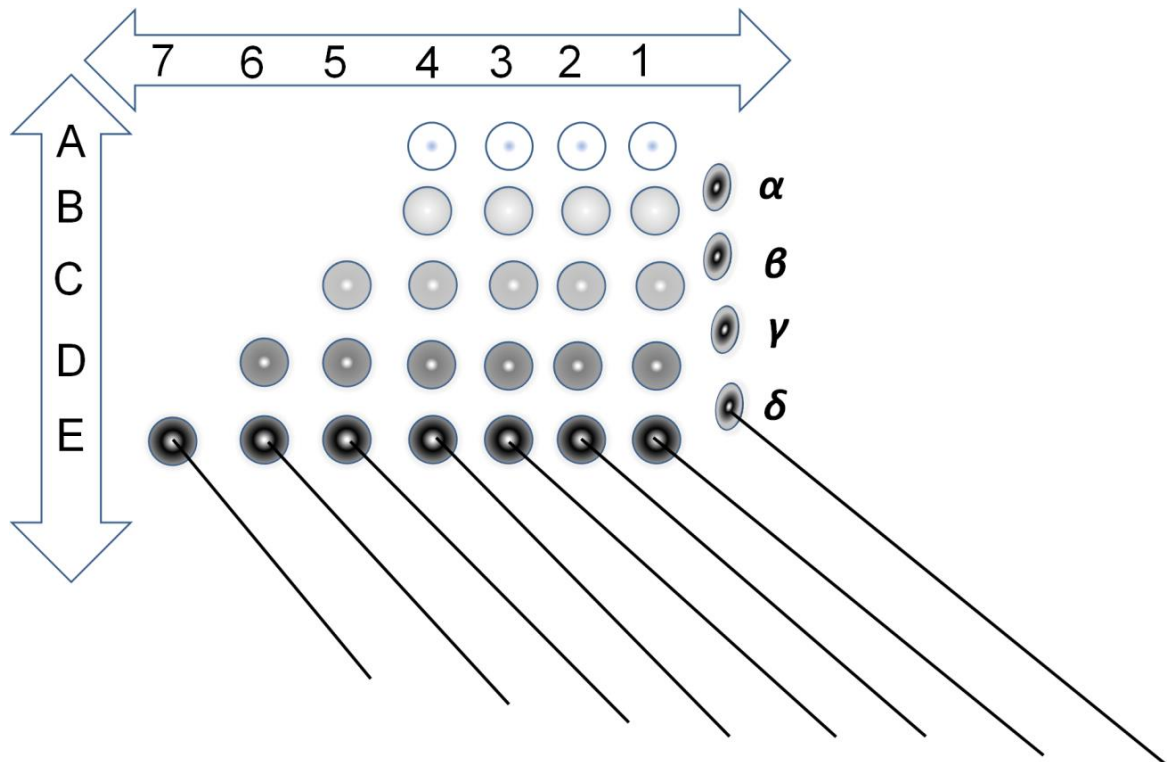
### *a) El órgano sensitivo de las vibrisas.*

El órgano de los bigotes-vibrisas ubicado en el hocico de los roedores está formado por una matriz de unos 30 bigotes largos que el animal mueve para localizar e identificar objetos, diferenciar texturas y propiedades del movimiento de los objetos (Guic-Robles, Jenkins, and Bravo 1992; Harvey, Bermejo, and Zeigler 2001), estimar una distancia (Hutson and Masterton 1986), buscar comida (Dehnhardt et al. 1999), en definitiva para captar información de tipo somatosensorial altamente precisa y permitir una respuesta adecuada al medio. Es un órgano que por sus características sensoriales y perceptivas y por su funcionamiento es equiparable a los dedos y las yemas de los dedos de los primates (Lichtenstien, Carvell, and Simons 1990). Desde principios del siglo XX se conoce la importancia que suponen los bigotes para los roedores, por ser una entrada sensorial altamente desarrollada (Vincent 1912) cuya gran sensibilidad y movilidad permite que estos animales puedan desenvolverse con comodidad en un entorno nocturno. (Ahissar, Sosnik, and Haidarliu 2000; Andermann et al. 2004; Arabzadeh, Petersen, and Diamond 2003; Moore 2004; Neimark et al. 2003; Sánchez-Jiménez, Panetsos, and Murciano 2009; Wolfe et al. 2008).

Los roedores perciben los objetos en el medio externo mediante interacciones y sinergias entre las señales generadas por la deflexión de las vibrisas cuando hacen contacto con un objeto externo (Hutson and Masterton 1986; Carvell and Simons 1990) obteniendo información sobre la textura de estos objetos por las señales generadas por las vibraciones de los bigotes causadas por el desplazamiento de la parte distal del bigote sobre la superficie del objeto (Andermann et al. 2004; Arabzadeh, Zorzin, and Diamond 2005; Neimark et al. 2003).

El órgano táctil de las vibrisas se encuentra a ambos lados del hocico de los roedores. Las vibrisas o macro-vibrisas son pelos o bigotes táctilmente especializados,

más gruesos y rígidos que los pelos comunes, alcanzando una longitud de entre 15 y 55 mm. El llamado parche mistacial, está formado por una matriz de al menos 30 largos bigotes de los cuales 4 se hacen distinguibles del resto por su mayor tamaño y longitud además de su situación estratégica, son los llamados straddlers. La matriz principal consta de 26 bigotes ordenados en cinco filas (A, B, C, D y E de más dorsal a más ventral), conteniendo cada una de ellas diferente número de bigotes (4 bigotes las filas A y B, 5 la C, 6 la D y 7 la E) (figura 3). También podemos definir su ordenación en columnas (de más caudal a más rostral, de 1 a la 7), igualmente formadas por diferente número de bigotes (cinco bigotes de la columna 1 a la 4, 3 la 5, 2 la 6 y 1 la 7).



**Figura 3.** Esquema gráfico de la matriz de vibrisas situada en el hocico de la rata. Cada círculo representa el folículo donde se aloja cada vibrisa o bigote. Se observa como está formado por cinco filas identificadas con letras de la A, la más dorsal, a la E, la más ventral, y por 7 columnas, 1 la más caudal a 7 la más rostral. En la parte más caudal, entre el inter-espacio que delimita cada fila, se encuentran los straddlers, nombrados con las letras griegas  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$ .

Existe un gradiente de tamaño de estos bigotes, de manera que cuanto más ventral y más caudal se posiciona una vibrisa, mayor es su tamaño y longitud. Generalmente aparecen otros bigotes de menor tamaño, sobre todo al final de las filas D y E (Welker and Woolsey 1974; Woolsey and Van der 1970).

Las straddlers se organizan en una columna caudal a la columna 1, recibiendo cada uno el nombre de una letra del alfabeto griego:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$ , desde la más dorsal a la más ventral respectivamente (Welker and Woolsey 1974; Woolsey and Van der 1970). Éstos se encuentran insertados entre dos filas de vibrisas, de manera que el straddler  $\alpha$  se encuentra entre las filas A y B, el  $\beta$  entre las B y C, el  $\gamma$  entre las C y D y el  $\delta$  entre las D y E. Debido al gradiente que se menciona se puede afirmar que el bigote  $\delta$  es el de mayor tamaño y longitud. Las vibrisas son capaces de detectar un rango muy fino de reconocimiento, con un orden de magnitud de 90  $\mu\text{m}$  de resolución (Carvell and Simons 1990).

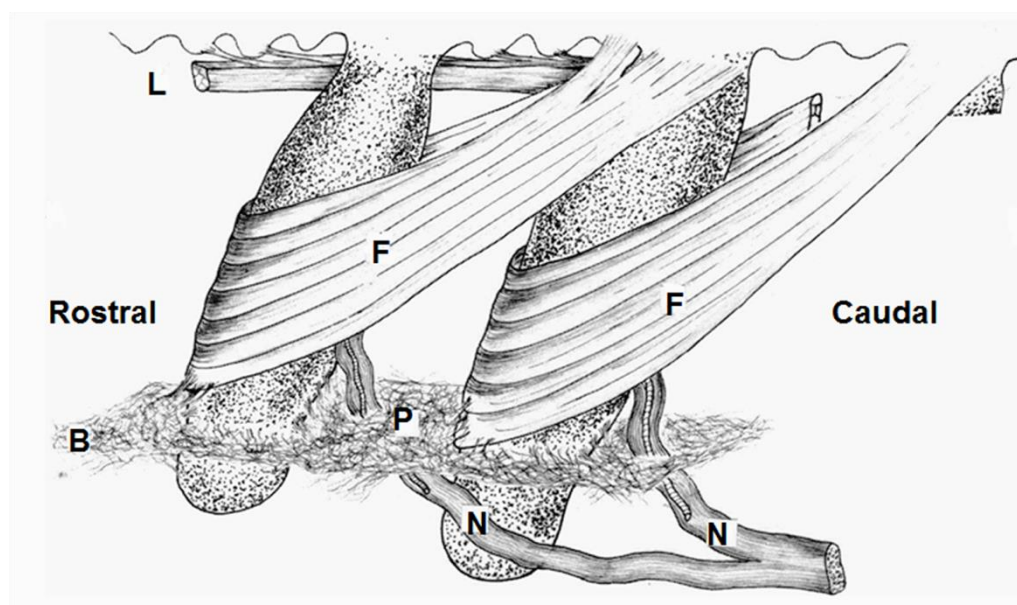
### ***b) Exploración activa.***

Las ratas exploran el ambiente que las rodea batiendo sus vibrisas. Este movimiento está sometido a un control modulador muy preciso por parte de la corteza, variando sus propiedades en función de las características del medio ambiente que rodea al animal. En reposo o inactividad (cuando no explora de forma activa su entorno) el animal no mueve sus vibrisas. El contacto inicial con un objeto de forma pasiva provoca que éstas comiencen a moverse de forma rítmica a frecuencias muy bajas ( $<1\text{Hz}$ ). Por el contrario, si el animal decide explorar de forma activa su entorno, las vibrisas generan un movimiento rítmico con un patrón espacio-temporal ordenado, en dirección postero-anterior a frecuencias de entre 4 y 12 Hz (Carvell and Simons 1990). A este movimiento de batida se le denomina “whisking” y es la parte visible de los procesos oscilatorios que se generan en torno a este movimiento (Carvell and Simons 1990; Fanselow and Nicolelis 1999; Nicolelis et al. 1995; Welker 1964). Generalmente se manifiesta con cierta variabilidad, pues su rango de batido oscila entre 3 y 25 veces por segundo (3-25Hz) (Carvell and Simons 1990) y tiene absoluta coordinación con el cuerpo y la cabeza del animal, permitiéndole localizar estímulos de su interés por medio del continuo contacto con sus bigotes (Ahissar and Kleinfeld 2003).

La sinergia del movimiento de las vibrisas se debe a la interacción entre dos grupos musculares presentes en cada folículo de la matriz de vibrisas (Figura 4 y 5). El folículo posee un pequeño músculo en exclusividad, el intrínseco, arraigado al propio folículo y uno en común con las otras vibrisas, el extrínseco, arraigado a la matriz completa. Las fibras intrínsecas forman una honda alrededor del folículo y al contraerse generan el movimiento hacia delante del bigote (Berg and Kleinfeld 2003; Dorfl 1982).



En cambio las fibras extrínsecas al contraerse, retraen todo el parche (la matriz), generando el movimiento hacia atrás de una manera semejante al movimiento del remo de una barca (Berg and Kleinfeld 2003; Dorfl 1985). Las propiedades viscoelásticas del tejido ayudan a que las vibrisas sigan este movimiento caudal-rostral-caudal de forma pasiva. Las pautas alternantes y sucesivas del movimiento generan el ciclo de batido de las vibrisas.



**Figura 4.** Estructura muscular del complejo folicular. Ilustración de dos folículos mistaciales vecinos en la misma fila. Marcado como **B**, la banda fibrosa que conecta las partes inferiores de los folículos. La parte de la banda entre las caras rostral y caudal de dos folículos adyacentes se denomina placa (**P**). **F**, es el músculo folicular (intrínseco); **L**, es la banda muscular longitudinal formada por las fibras de músculo elevador del labio superior y maxilolabial; **N**, es el nervio folicular acompañado de una arteria. Ilustración tomada de: J. Dörfel, «The musculature of the mystacial vibrissae of the white mouse» *J. Anat.*, 1982.

Las células encargadas de ejecutar el control de este movimiento son las motoneuronas del núcleo facial por acción directa sobre las aferencias monosinápticas de células piramidales córtico-faciales de la capa V de la corteza motora de los barriles (Grinevich, Brecht, and Osten 2005) además de otras estructuras premotoras troncoencefálicas (Hattox, Priest, and Keller 2002). Cuando las vibrisas en su batido interaccionan con objetos, la deflexión provocada en las mismas es transformada por los mecanorreceptores ubicados en el folículo piloso de la vibrisa en patrones espacio-temporales de potenciales eléctricos (Wineski 1985) que son conducidos por la rama infraorbitaria del nervio trigémino hacia el complejo sensorial del trigémino (CST) en el

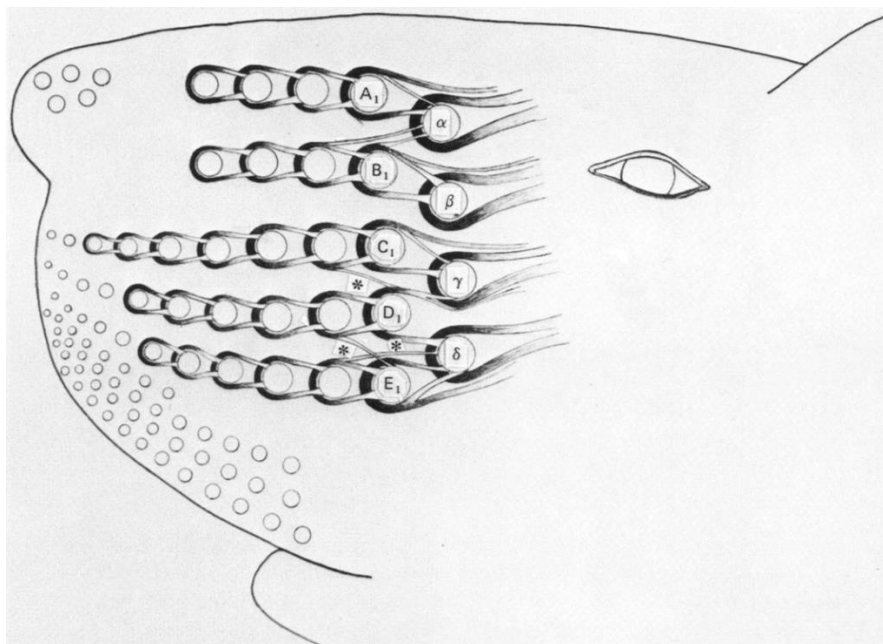


tronco del encéfalo (Dorfl 1985; Rice, Mance, and Munger 1986). Ya en el interior del nervio trigémino las fibras de la rama infraorbitaria forman fascículos de distintos haces claramente correlacionados con la organización espacial de las vibrisas (Erzurumlu and Killackey 1983) de manera que cada fibra maxilar del nervio trigémino inerva una sola vibrisa y cada vibrisa está inervada a su vez por multitud de fibras maxilares (Lee and Woolsey 1975).

### ***c) Entrada de la información.***

Los bigotes de una columna son capaces de rastrear siguiendo trayectorias diferentes, mientras que los bigotes de una misma fila rastrean a lo largo de la misma trayectoria. La localización vertical determina la activación de los bigotes de una columna, la distancia al objeto se recoge gracias al gradiente de longitud de los bigotes a lo largo de una fila y la localización horizontal por la diferencia temporal de activación de los bigotes (Ahissar and Zacksenhouse 2001).

Los receptores del sistema trigeminal se alojan en la piel de la cara, en la mucosa nasal y oral y junto a estructuras profundas como los músculos faciales y tendones además del tejido subcutáneo. Cada vibrisa está anclada por su base a lo que se conoce como complejo folicular o folículo vibrisal. Formado por una serie de receptores altamente vascularizados o mecanorreceptores aferrados a terminaciones musculares que se activan por el movimiento y/o la vibración del bigote, transduciendo esta señal a código neuronal mediante potenciales de acción. Estos folículos integran diferentes tipos de células receptoras: células de Merkel (mecanorreceptores de adaptación lenta), terminaciones lanceoladas, terminaciones reticulares de Ruffini (mecanorreceptores de adaptación lenta que responden a estrés tisular) y terminales nerviosos libres (nociceptores y termorreceptores) (Fundin et al. 2002; Renehan et al. 1986). Estos receptores proporcionan una gran inervación periférica, de manera que cada folículo recibe de media 250 fibras nerviosas, predominantemente sensoriales, un tercio de las cuales no están mielinizadas (Klein et al. 1988; Waite and Li 1993). El resto son postganglionares simpáticas (Johansson, Arvidsson, and Thomander 1988), pero el número de nervios que inervan cada folículo puede variar entre vibrisas de la misma fila; por ejemplo, estudios de microscopía electrónica han revelado que los folículos C1



**Figura 5.** Ilustración de la musculatura intrínseca de la región mystacial izquierda en el hocico de la rata. Se representan grupos de folículos sinusales. Cada folículo mystacial es abrazado rostralmente por un sling del músculo. Esta parte arciforme de las eslingas está representada en negro, los extremos de las eslingas, dirigidos posteriormente, en tonos de grises. Los asteriscos indican haces de músculos raros. Obsérvese que los folículos rostrales de las filas C, D y E no tienen músculos intrínsecos. Ilustración tomada de: J. Dörfel, «The musculature of the mystacial vibrissae of the white mouse » J. Anat., 1982.

y C4 de la rata están inervados por  $314 \pm 26$  y  $233 \pm 34$  nervios profundos, respectivamente (Crissman et al. 1991). Además se ha demostrado que la cantidad de fibras mielínicas que inerva un folículo depende de la posición de éste dentro de una fila, cuanto más caudal se sitúa el folículo más fibras mielínicas lo inervan (C-1 está inervado por 69 fibras frente a las 169 que inervan a C-6) (Killackey 1990). En los folículos de las vibrisas se han podido registrar respuestas de adaptación lenta tipo 1 y 2 como respuestas de adaptación rápida. Las respuestas de adaptación lenta tipo 1 están asociadas a células de Merkel (Baumann et al. 1996; Carvell and Simons 1990; Senok and Baumann 1997), mientras que las de adaptación rápida están asociadas a terminaciones lanceoladas (Carvell and Simons 1990; Gottschaldt, Iggo, and Young 1973; Lichtenstein, Carvell, and Simons 1990). También se han podido constatar inervaciones intervibrisales a través de terminaciones lanceoladas transversales y longitudinales y diferentes tipos de terminaciones desprovistas de vaina de mielina (Fundin et al. 1997).

El nervio trigémino se divide en tres ramas, cada una de las cuales inerva zonas determinadas (figura 1). En la rata, la rama oftálmica inerva la zona dorsal de la cara y las vibrisas supraorbitarias, la córnea y la conjuntiva, la piel glabra y pilosa del dorso y la punta de la nariz además de la mucosa intranasal. La rama maxilar inerva la piel del labio superior, las vibrisas más prominentes, la zona lateral de la nariz, la zona intraoral palatina y los dientes superiores. La rama mandibular inerva la articulación temporomandibular, la piel de la mandíbula y del labio inferior, la mucosa del suelo de la boca, los dientes y la zona anterior de la lengua. Las ramas dorsales de los nervios raquídeos C2 y C3 del plexo cervical inervan el pabellón auricular y la zona caudal de la cabeza; la presencia de C1 es mínima y variable. Los vasos sanguíneos craneales y la dura están inervados por las ramas oftálmica y mandibular (Erzurumlu, Murakami, and Rijli 2010; Kandel, Jessell, and Schwartz 1994).

Las fibras que inervan los folículos de las vibrisas pertenecen al nervio infraorbitario que forma parte de la rama maxilar del nervio trigémino y sus cuerpos celulares se sitúan en el ganglio trigémino o semilunar. Este ganglio se encuentra en la base del cráneo, en la fosa craneal media (Waite and Tracey 1995) y alberga entre 35.000 y 50.000 células (Forbes and Welt 1981; Lagares and Avendaño 2000). Las células que inervan las vibrisas son de tipo pseudounipolar y están envueltas por una serie de células satélite. Estas células pseudounipolares poseen un único axón, el cual se divide en una rama periférica y en una rama central y pueden presentar somas grandes (células de tipo A) o pequeños (células de tipo B) (Kai-Kai 1989). Por la velocidad de conducción de sus axones las células ganglionares se clasifican en A $\alpha/\beta$  de fibras mielinizadas gruesas que suelen ser células neurales medianas, en A $\delta$  de fibras mielinizadas finas que suelen ser células grandes y C, fibras no mielinizadas, que corresponden a células pequeñas, normalmente nociceptivas (Dubner and Bennett 1983).

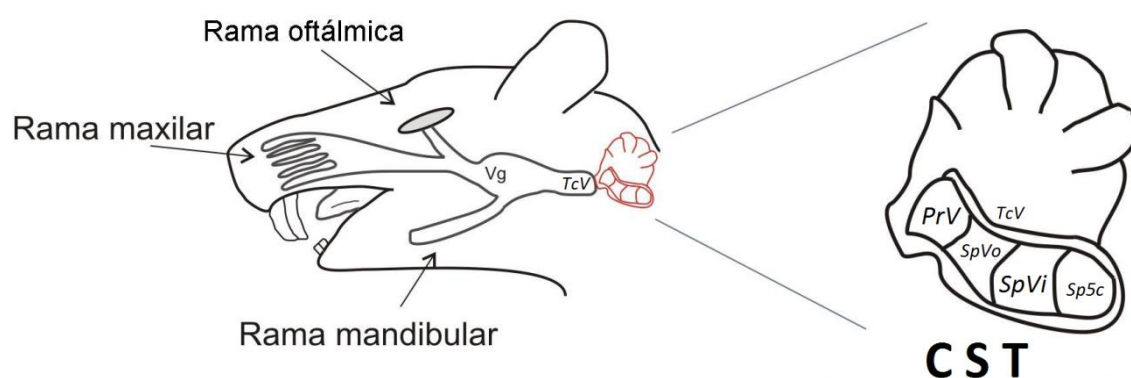
Dentro del ganglio los cuerpos neuronales de las aferencias primarias muestran una clara organización somatotópica que refleja la localización periférica de los receptores. De este modo, los cuerpos celulares de la división oftálmica se sitúan medial y anteriormente, los que pertenecen a la división mandibular ocupan la zona caudal y lateral y los somas de la división maxilar se sitúan entre los anteriores (Darian-Smith 1973).

La mayoría de las células ganglionares que inervan vibrisas suelen carecer de actividad espontánea, pero se activan ante la estimulación mínima de cualquier vibrisa,

por tanto sus umbrales de activación son muy bajos (Gibson and Welker 1983b, 1983a; Lichtenstein, Carvell, and Simons 1990; Shoykhet, Doherty, and Simons 2000; Zucker and Welker 1969). También hay que destacar un pequeño porcentaje de células (<10%) probablemente correspondiente a los terminales nerviosos libres encontradas en los folículos, que por el contrario requieren estímulos de gran intensidad o movimientos de los bigotes de gran velocidad para su activación (Abaira and Ginty 2013). Entre el 60 y 75% de las respuestas evocadas por el movimiento de las vibrisas es de adaptación lenta o tónica y muchas de ellas presentan una alta preferencia direccional. El resto, que presenta respuestas de adaptación rápida o fásica, muestra una menor sensibilidad direccional. No se han encontrado diferencias en las respuestas de las células que inervan las zonas superficiales o profundas del folículo (Waite and Jacquin 1992).

### 1.1.2. El complejo sensorial del trigémino (CST).

El CST se extiende a lo largo de la porción lateral del tronco encefálico, tras la raíz del trigémino, ocupando el puente lateralmente hasta confundirse con el asta dorsal de la médula cervical. Está compuesto por los núcleos principal, PrV y espinal, SpV, éste segundo subdividido a su vez en los núcleos oral (SpVo), interpolar (SpVi) y caudal (SpVc) (Darian-Smith 1973).



**Figura 6.** Vía trigeminal con la representación del CST situado en el tronco encefálico Nervio del trigémino (nV). A partir del ganglio del trigémino (Vg), se produce la inervación del nV a través de sus tres ramas: oftálmica, maxilar y mandibular. Ampliación del CST y de sus cuatro núcleos sensoriales PrV, SpVo, SpVi y SpVc, rodeado lateralmente por el tracto trogeminal (tcV).

Las fibras de las células ganglionares entran en el tronco encefálico por la raíz sensorial del trigémino, adyacente a la raíz motora del mismo nervio, forman el tracto trigeminal que corre paralelamente al CST y dejan colaterales que penetran en cada uno de sus núcleos. Todos los núcleos reciben aferentes primarias de las vibrisas ipsilaterales siendo el PrV el que presenta la inervación más rica (Hayashi 1980; Jacquin et al. 1993; Voisin et al. 2002). Como ya se ha dicho, las aferencias primarias provenientes de las vibrisas suelen estar mielinizadas y ser del tipo  $A\alpha/\beta$ . Las aferencias de las vibrisas se introducen en los núcleos del CST y sinaptan con neuronas altamente ordenadas en grupos que siguen fielmente el patrón de distribución de las vibrisas en el hocico (figura 2). Estos grupos neuronales y sus dendritas crean formas tridimensionales cilíndricas que se denominan barriletes (Bates and Killackey 1985; Belford and Killackey 1979). Las terminales de las aferencias son glutamatérgicas y hacen sinapsis de tipo asimétrico sobre el soma y las dendritas de las neuronas de los barriletes. Sobre estas aferencias se generan a su vez contactos axo-axónicos de tipo simétrico desde terminales GABA-érgicas. Estos contactos son más frecuentes en el PrV (Bae et al. 2000).

El estudio de la presente Tesis se centra en los núcleos de donde parten las vías lemniscal y palelemniscal hacia el tálamo, por lo que a continuación se describirán las propiedades del núcleo principal, PrV y el interpolar, SpVi.

### **1.1.2.1. El núcleo Principal (PrV).**

#### ***a) Organización general y cito-arquitectura.***

En la porción más rostral del CST se sitúa el PrV cuya sección coronal posee una forma redondeada y su sección horizontal una forma ovalada (Figura 6). Rodeado lateral y ventralmente por el tracto trigeminal y limitado caudalmente por el SpVo pero unido a éste de forma oblicua (Bates and Killackey 1985; Fukushima and Kerr 1979). El volumen medio del núcleo ha sido estimado en  $1.38 \pm 0.13 \text{ mm}^3$  con un número total de  $31.900 \pm 2.200$  neuronas, y una densidad celular de  $23.100 \pm 2.400$  células/ $\text{mm}^3$  (Avendano et al. 2005).

Las células de PrV están uniformemente distribuidas por todo el núcleo y fuertemente empaquetadas. La mayoría de sus células son de dos tipos: con somas

esféricos u ovalados y de tamaño medio (10-25 $\mu$ m) y con somas esféricos de tamaño pequeño (<10 $\mu$ m) presentando ambos tipos celulares un núcleo excéntrico grande (Smith 1975). Las neuronas forman agrupaciones y su árbol dendrítico, que está muy ramificado, se extiende a través de la mitad del núcleo (Darian-Smith 1973).

La zona dorsal de este núcleo muestra algunas neuronas de mayor tamaño (>25 $\mu$ m) con somas fusiformes, triangulares y esféricos (Bates and Killackey 1985). Aunque tanto en la zona ventral como en la dorsal predominan las neuronas de medio y pequeño tamaño parece que existen diferencias en su distribución. Más del 50% de las células en la parte dorsal tienen un diámetro superior a 10 $\mu$ m mientras que el 70% de las neuronas en la parte ventral tiene un diámetro entre 6 y 9  $\mu$ m (Ma 1991).

En general las neuronas de este núcleo no se erigen en una dirección determinada, pero la organización y agrupación de sus células en su zona ventral está constituida por los barriletes (Belford and Killackey 1979). Es en esta zona donde desembocan las fibras que portan la información táctil desde las vibrisas (Hayashi 1985). Los barriletes tienen forma abombada cilíndrica, una capa de alta densidad celular se sitúa en la superficie del cilindro y forman la luz del cilindro dejando libre de células su parte central. Cada barrilete está separado de los adyacentes por un espacio estrecho carente de células (Ma 1991). Existen neuronas inter-barriletes, de tamaño grande y con árboles dendríticos muy extensos (Lo, Guido, and Erzurumlu 1999). El gran número de neuronas que forman los barriletes en este núcleo se caracteriza por mantener sus dendritas hacia el interior del barrilete. Las aferencias primarias hacen sinapsis con un sólo barrilete (Ma 1991).

Las neuronas de los barriletes de PrV responden a la estimulación de muy pocas vibrisas y generalmente sólo a una (entre el 67% y el 80% (Jacquin, Golden, and Panneton 1988; Veinante and Deschenes 1999). Cuando una de estas neuronas responde a la estimulación de varias vibrisas siempre responde con un mayor número de espigas a una sola de ellas evocando las demás respuestas de menor magnitud (Minnery and Simons 2003). A la primera la llamamos vibrisa principal (PW) y las segundas vibrisas adyacentes o accesorias (AWs). Todas las neuronas de un barrilete corresponden a la misma PW de manera que se puede identificar cada barrilete con una determinada vibrisa. La disposición de los barriletes presenta una somatotopía altamente precisa, reproduciendo la ordenación de las vibrisas marcada en el hocico del animal (figuras 2 y 7). Los barriletes correspondientes a la fila A se sitúan mediales en

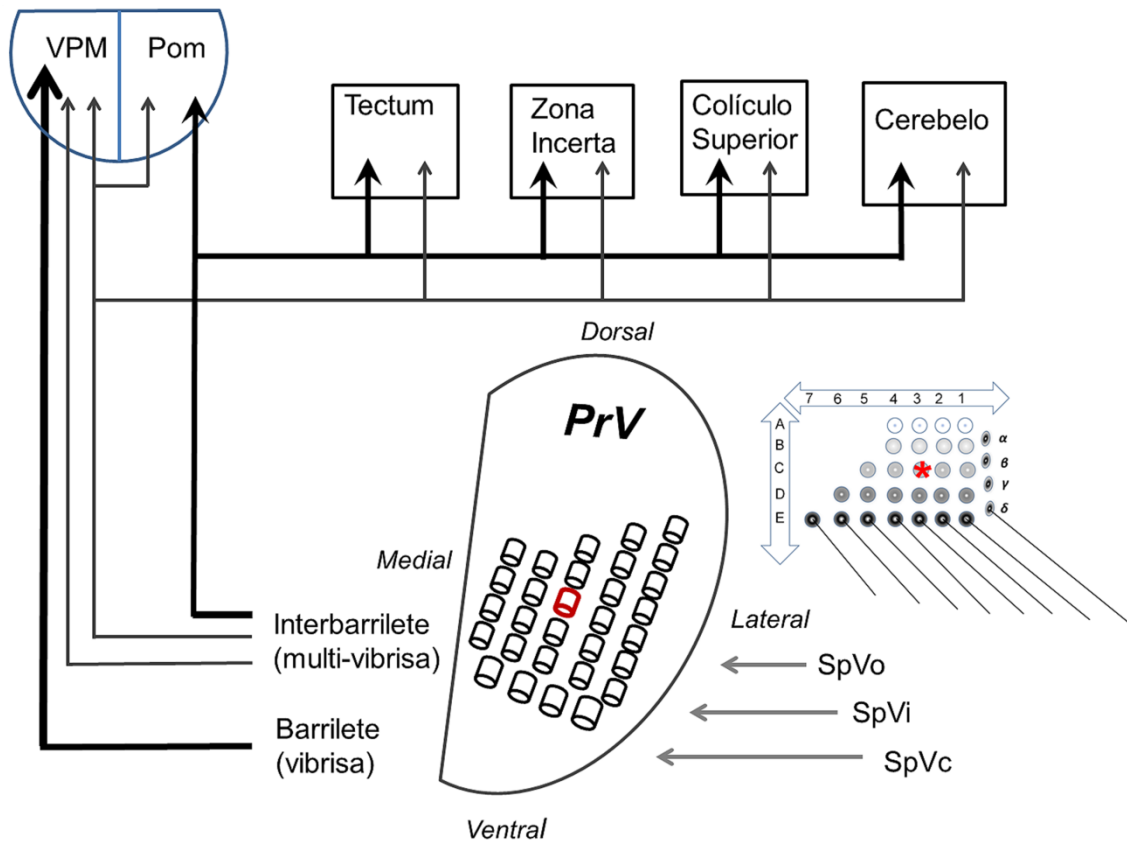
el núcleo mientras que los corresponden a la fila E se encuentran laterales y en la zona más ventral se localizan los barriletes de las straddlers (figura 7 (Ma 1991)).

El patrón de los barriletes en PrV se desarrolla antes del nacimiento (Chiaia et al. 1992) y es dependiente del nervio infraorbital que inerva las vibrisas y los pelos más pequeños. Las neuronas de proyección trigémino-talámicas determinan este patrón al núcleo posteromedial y al ventral posteromedial del tálamo (Pom y VPm respectivamente) (Figura 1). Estos, a su vez, determinan el mismo patrón a los barriles de la corteza (Figura 1) (Erzurumlu and Jhaveri 1990; Erzurumlu and Kind 2001).

### ***b) Aferencias y eferencias.***

La mayoría de las aferencias del PrV son trigeminales. Existe una cierta organización de estos aferentes de manera que la región dorsal está inervada por la rama mandibular del nervio trigémino, mientras que la zona ventral lo está por las ramas maxilar y oftálmica del mismo nervio (Bates and Killackey 1985). Ma (1991) observó que los terminales de las aferencias primarias están confinados en el interior de los barriletes y es aquí donde hacen contacto con las neuronas que forman el barrilete. El PrV recibe abundantes aferencias de los núcleos espinales (Jacquin et al. 1990) (figuras 7 y 9) pero las proyecciones del PrV hacia esos núcleos son limitadas (Jacquin et al. 1990). El PrV también posee entradas serotoninérgicas que emergen desde el núcleo del rafe dorsal (Kirifides et al. 2001).

En cuanto a las eferencias, la principal proyección del PrV es contralateral hacia el tálamo (a los núcleos VPm y Pom. (Figura 7) y es de naturaleza excitatoria, ya que surge desde neuronas glutamatérgicas que son de tamaño pequeño o mediano (Magnusson et al. 1987). Esta proyección sale preferentemente de la zona ventral (que es la región asociada a vibrisas) donde el 70% de las neuronas se activan antidrómicamente por estimulación eléctrica desde el tálamo (Jacquin, Golden, and Panneton 1988). Existe también una pequeña proyección ipsilateral desde la zona más rostral de la parte dorsal del núcleo (Fukushima and Kerr 1979). La proyecciones que emergen desde PrV, representan el 60-70% de las aferencias trigeminales que recibe el tálamo.



**Figura 7.** Esquema de aferentes y eferentes del PrV. La proyección asociada a vibrisas individuales sinapta con la parte dorsal del VPM y representa el 68% del total de la proyección. El resto proyecta información multivibrisa al Pom, tectum, colículo superior y cerebelo. Estas aferentes son de tipo glutamatérgicas. El PrV recibe información del resto de núcleos del SpV. Se observa la orientación de los agregados celulares formando la somatotopía de las vibrisas del hocico dentro del núcleo, mostradas también a la derecha de la ilustración para su comparación.

El marcaje intracelular y yuxtacelular de axones trigémino-talámicos en la zona de los barriletes (zona ventral del núcleo) ha permitido distinguir dos tipos de proyecciones (Veinante and Deschenes 1999). La mayoría (68%) proviene de neuronas activadas por una única vibrisa y proyecta al VPm, donde hace sinapsis con un único barriloide talámico. Esta caracterización tiene su correspondencia con la clasificación en neuronas pequeñas con árboles dendríticos dentro del espacio de un barrilete y células grandes con árboles dendríticos fuera del barrilete (Bennett-Clarke et al. 1992; Jacquin, Golden, and Panneton 1988; Jacquin and Rhoades 1990).

También existe cierta somatotopía en las proyecciones de manera que aquellas que salen de la parte ventral del PrV terminan en la parte dorsal del VPm, y las que buscan salida por la parte dorsal finalizan su recorrido en la zona ventral del VPm (Peschanski 1984). El resto (32%), corresponde a axones de neuronas con grandes



árboles dendríticos que se expanden por múltiples barriletes y, por lo tanto, llevan información multivibrisa. Estos axones se dirigen al Pom y al tectum.

Además de la proyección al tálamo el PrV proyecta a la “zona incerta” (Shammah-Lagnado, Negro, and Ricardo 1985), al colículo superior (Bruce, McHaffie, and Stein 1987), al cerebelo (Bennett-Clarke et al. 1992) y al núcleo mesencefálico del trigémino (MeV) de forma ipsilateral (Buisseret-Delmas et al. 1997) (figura 7).

### *c) Neuroquímica.*

Las neuronas de naturaleza glutamatérgica que proyectan a VPM parten desde la zona de las vibrisas (figura 7). Estas neuronas constituyen la mayoría (70-90%) de todas las células del núcleo (Magnusson et al. 1987; Minnery and Simons 2003; Veinante and Deschenes 1999). Hay neuronas glutamatérgicas de tamaño grande en la parte dorsal (Clements and Beitz 1991) y neuronas glutamatérgicas más pequeñas en la región ventral, estas últimas extendiéndose a lo largo del eje rostro-caudal.

Interneuronas GABAérgicas o GAD se han descrito en la zona de los barriletes, dentro y entre éstos. Son las células más pequeñas del núcleo y se encuentran distribuidas por todo el PrV (Avendano et al. 2005; Haring, Henderson, and Jacquin 1990; Lo, Guido, and Erzurumlu 1999; Pourcho et al. 1992). Las proyecciones intersubnucleares desde la zona más caudal, es decir, desde los subnúcleos del SpV (SpVo, SpVi y SpVc) (figura 7 y 9) son de naturaleza glutamatérgicas y GABAérgicas (Avendano et al. 2005) sugiriendo la posibilidad de que el control de las células de proyección intersubnuclear podría inhibir la transmisión sensorial en la vía lemniscal a través de GABA (ácido gammaaminobutírico) y glicina (Furuta et al. 2008).

Con respecto a las proteínas de unión a calcio, se han descrito dos importantes moléculas como son la parvalbúmina y la calbindina expresadas por dos tipos distintos de neuronas. Neuronas grandes calbindino-positivas situadas dorsalmente y que no proyectan ni al tálamo, ni al colículo superior, ni al cerebelo y neuronas pequeñas parvalbúmino-positivas, localizadas en la zona ventral formando el patrón de ordenación de los barriletes. Estas neuronas proyectan al tálamo y/o al colículo superior (Bennett-Clarke et al. 1992).

#### *d) Electrofisiología.*

En general el PrV presenta muy poca o ninguna actividad en ausencia de estimulación periférica (Jacquin, Golden, and Panneton 1988; Veinante and Deschenes 1999) si bien, con una frecuencia media de disparo en espontánea de  $11,9 \pm 12,6$  espigas/s según Minnery y Simons (2003). Según estos últimos sus discrepancias con los autores anteriores pueden deberse a diferencias metodológicas, como el tipo de anestesia utilizada, la posición de la vibrisa (natural o forzada) o simplemente torsiones producidas por la estimulación dispuesta por el aparataje (ref. Minnery and Simons. J.Neurophysiol 89:40-56.2003 (Minnery and Simons 2003)).

De las neuronas que se encuentran en la zona de los barriletes, el 69% presenta una respuesta excitadora clara a la estimulación de las vibrisas (Jacquin, Golden, and Panneton 1988). Esta respuesta es muy dependiente de las características del estímulo tales como la intensidad o la velocidad, así como de su naturaleza, es decir, mecánico o estimulación con aire. La estimulación mecánica (producida por un instrumento que fija la vibrisa y es capaz de moverla de forma precisa) puede producir respuestas de latencia de alrededor de 4ms (Minnery and Simons 2003) y la estimulación mediante chorros de aire (más parecida a la estimulación natural y que permite vibrar libremente a la vibrisa), produce respuestas en torno a los 7ms (Sosnik, Haidarliu, and Ahissar 2001a). El 29% de las neuronas que responden a la estimulación de las vibrisas lo hacen mientras dura la misma (neuronas de adaptación lenta o tónicas), mientras que el 71% restante sólo responde al comienzo de la estimulación (neuronas de adaptación rápida o fásicas) (Jacquin, Golden, and Panneton 1988). Podría haber también en este caso diferencias entre las respuestas provocadas por estímulos mecánicos o por estímulos de aire, de manera que en determinados trabajos bajo estimulación de aire sólo han encontrado neuronas de tipo tónico (Sosnik, Haidarliu, and Ahissar 2001a). En otros estudios se ha determinado que entre las neuronas cuyo campo receptivo se limita a una sola vibrisa, el 38% presenta una respuesta tónica, mientras que la casi totalidad de las neuronas cuyo campo receptivo incluye varias vibrisas tiene respuestas de tipo fásico (Veinante and Deschenes 1999). Por otro lado de las neuronas que proyectan al VPm más del 90% responden de manera tónica (Minnery and Simons 2003).

### 1.1.2.2. El núcleo espinal Interpolar (SpVi).

#### *a) Organización general y cito-arquitectura.*

Caudal al SpVo (figura 6), el SpVi se extiende hasta el nivel de la sustancia gelatinosa del SpVc. Tiene un volumen estimado de  $2.63 \pm 0.34 \text{ mm}^3$ , con  $61.600 \pm 8.300$  neuronas y una densidad celular de  $23.500 \pm 2.800 \text{ células/mm}^3$  (Avendano et al. 2005). Está limitado lateralmente por el tracto del trigémino y medialmente por el núcleo reticular parvocelular (Bates and Killackey 1985).

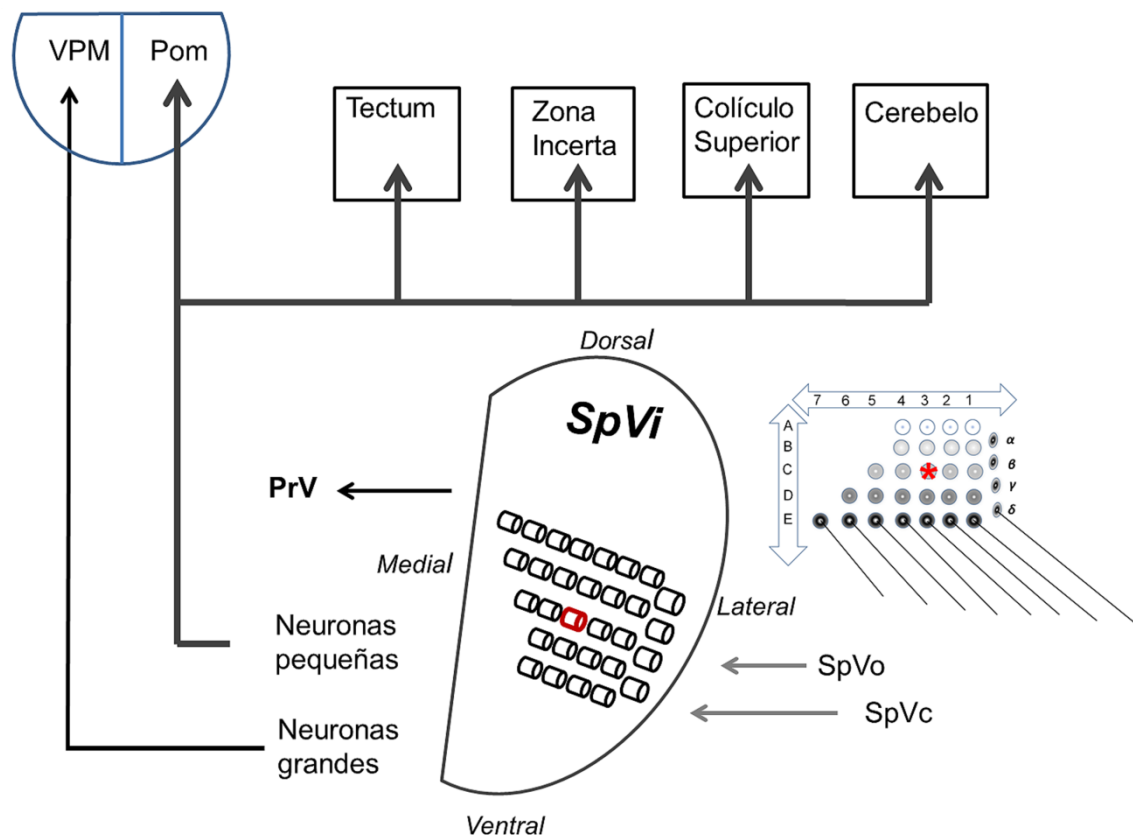
Con neuronas densamente empaquetadas, presenta igual número de neuronas pequeñas ( $<10\mu\text{m}$ ) y medianas ( $10\text{-}20\mu\text{m}$ ) de forma ovoide o poligonal y un menor número de neuronas grandes ( $20\text{-}30\mu\text{m}$ ) distribuidas de manera homogénea por todo el núcleo (Bates and Killackey 1985): a) células multipolares de tamaño medio-grande orientadas radialmente; b) células similares orientadas dorso-medialmente y c) neuronas mucho más pequeñas con somas redondos y con árbol dendrítico compacto situadas por todo el núcleo (Darian-Smith 1973).

Este núcleo se caracteriza por tener un número muy alto de neuronas que responden a vibrisas, con barriletes que ocupan dos tercios de la parte ventral y dos tercios de la parte lateral del núcleo (Ma 1991). De hecho, comparado con el PrV, los barriletes de SpVi disponen de un gran volumen de tejido neuronal. Existe una gran variabilidad en cuanto a la disposición de las células en el barrilete de manera que podemos encontrar neuronas con su árbol dendrítico limitado al barrilete, neuronas con el soma en un barrilete y sus dendritas dirigidas a otros barriletes y neuronas interbarriletes. La organización somatotópica en el SpVi es diferente a la del PrV. En el SpVi la fila A está localizada en la parte ventral y la fila E dorsalmente, mientras que las straddlers están situadas en la zona lateral (figuras 2 y 8, (Ma 1991)).

#### *b) Aferencias y eferencias.*

Los axones del tracto del trigémino que inervan la parte más rostral del SpVi finalizan medialmente y aquellos que inervan la zona caudal lo hacen lateralmente. Esta inversión topográfica se extiende a través del eje rostro-caudal del SpVi (Jacquin et al. 1988).

Las colaterales de las aferencias primarias de las vibrisas entran de forma perpendicular al eje longitudinal del núcleo y forman agrupaciones longitudinales rostro-caudales que coinciden con los barriletes. Las agrupaciones de estas fibras terminan a través de la extensión medio-lateral del núcleo (Jacquin et al. 1986). Parecida disposición se produce con las colaterales de los aferentes de estructuras como la mucosa de la lengua o los dientes. Todos los axones envían colaterales orientadas transversalmente. Las colaterales están topográficamente organizadas: los axones que inervan la parte más rostral (el hocico) y la cara, terminan medialmente y aquellos que inervan la parte caudal envían sus colaterales a la zona lateral del núcleo. La parte dor-



**Figura 8.** Esquema de aferentes y eferentes del SpVi. La información multivibrisa proyectada a la parte ventral lateral del VPM se produce desde neuronas pequeñas CA positivas glutamatérgicas. El resto de la proyección de la información multivibrisa se inicia en neuronas grandes glutamatérgicas y sinaptan en la zona incerta, tectum y colículo superior. Neuronas pequeñas PA positivas de circuito local proyectan a PrV desde la zona de los barriletes. Recibe aferentes tanto desde SpVo como desde las capas III y IV del SPVc. Se observa la orientación de los agregados celulares formando la somatotopía de las vibrisas del hocico dentro del núcleo, mostradas también a la derecha de la ilustración para su comparación.

sal de la cara y las vibrisas están representadas en la parte ventral del SpVi mientras que la parte ventral del rostro está representada más dorsal (Jacquin et al. 1988). La principal proyección, que parte desde la zona ventral, de SpVi es hacia el tálamo contralateral (figura 8) formada por dos tipos de axones que portan información multivibrisa que acaban formando estrechos puntos de contacto sobre las neuronas de los barriloides (Pierret, Lavallee, and Deschenes 2000; Veinante, Jacquin, and Deschenes 2000): a) fibras gruesas de 2-4  $\mu\text{m}$  que terminan en el Pom y el mesencéfalo y b) fibras finas de 1-2  $\mu\text{m}$  que terminan en la zona ventral-lateral del VPm. Estas últimas tienen origen en neuronas de un tamaño medio de 17,4 $\mu\text{m}$  que se encuentran distribuidas uniformemente por todo el núcleo (Magnusson et al. 1986).

También se han descrito proyecciones al cerebelo, al colículo superior, la oliva inferior y ciertas áreas sensori-motoras (Huerta, Frankfurter, and Harting 1983). Una alta proyección ipsilateral y, en menor medida contralateral, se extiende hacia el MeV desde las zonas dorsal y ventral del SpVi (Buisseret-Delmas et al. 1997). Del SpVi también surgen fibras con información nociceptiva hacia el tálamo que parten de neuronas pequeñas de la zona más caudoventral del núcleo (Yoshida et al. 1991).

### *c) Neuroquímica.*

La proyección desde el SpVi dirigida hacia el tálamo, concretamente hacia el VPm, es de tipo glutamatérgico (Magnusson et al. 1987). Hay neuronas GABAérgicas en toda la extensión del núcleo, aunque mayoritariamente se localizan en la parte dorsal. El SpVi recibe conexiones intersubnucleares desde la zona más caudal, el núcleo SpVc, de naturaleza no GABAérgica (Haring, Henderson, and Jacquin 1990). En el SpVi se ha descrito también una baja proporción de neuronas glicinérgicas (Pourcho et al. 1992). Con respecto a parvalbúmina y calbindina este núcleo tiene un gran número de neuronas de ambos tipos. Las células parvalbúmíno-positivas son pequeñas y se distribuyen en la parte ventral siguiendo la topografía de las vibrisas. Ninguna de ellas proyecta a centros superiores, pero se marcan retrógradamente desde el PrV. Algunas neuronas grandes son calbindina-positivas y proyectan al tálamo y/o al colículo superior, pudiéndose también marcar algunas retrógradamente desde el PrV (Bennett-Clarke et al. 1992).

#### *d) Electrofisiología.*

En general, las neuronas de este núcleo presentan una actividad espontánea muy baja, de manera que más del 50% disparan a menos de 1Hz (Gibson 1987) y además, las que proyectan al tálamo parecen ser casi silentes (Jacquin, Barcia, and Rhoades 1989).

Los campos receptivos de las neuronas que responden a la estimulación de las vibrisas pueden estar compuestos de entre 4 y 19 bigotes (Jacquin, Mooney, and Rhoades 1986), perteneciendo los más amplios a las neuronas de proyección talámica ( $11.6 \pm 5.7$  vibrisas de media) seguidos de las de proyección a cerebelo ( $2.7 \pm 1.9$  vibrisas de media) (Jacquin, Barcia, and Rhoades 1989).

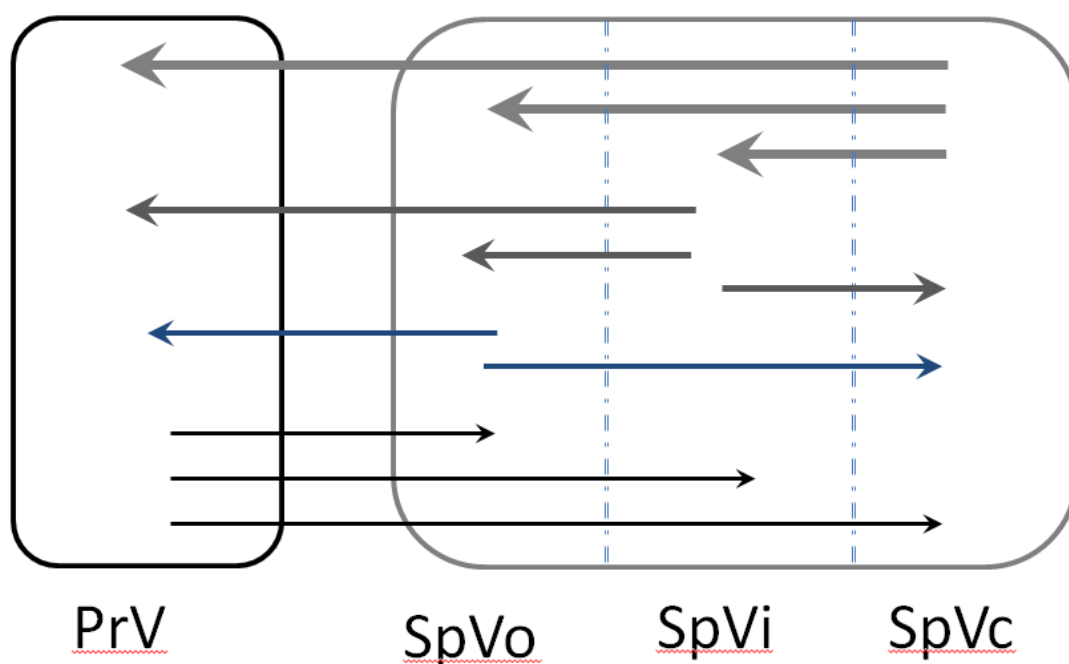
La latencia de las neuronas de SpVi tras estimulación eléctrica aplicada en el ganglio de Gasser es de  $1.34 \pm 0.28$ ms (Jacquin, Golden, and Rhoades 1989). Dicha latencia varía en función del tipo de neurona, de manera que las neuronas que proyectan al tálamo tienen una latencia de  $1.32 \pm 0.22$ ms, mientras que las que proyectan a cerebelo o a la oliva responden a los  $1.54 \pm 0.34$ ms y a los 1.1ms, respectivamente (Jacquin, Barcia, and Rhoades 1989).

La mayoría de las neuronas de SpVi (85%) presenta una respuesta de adaptación lenta al estímulo (Jacquin, Golden, and Rhoades 1989), encontrándose diferencias en esta proporción en función de la naturaleza de las mismas. Así, las neuronas de proyección talámica suelen ser de tipo fásico al igual que las colículo-olivares. El 75% de las neuronas de proyección a cerebelo son fásicas y las de tipo tónico presentan una respuesta muy irregular (Jacquin, Barcia, and Rhoades 1989).

Las neuronas del SpVi son muy sensibles a las características del estímulo con un umbral de respuesta muy bajo y una fuerte preferencia direccional ( $0.4^\circ$  de desplazamiento) (Gibson 1987). El umbral de las neuronas de proyección talámica es menor que el de las de proyección al cerebelo ( $0.29^\circ$  y  $10^\circ$  respectivamente) con una sensibilidad direccional mucho más marcada (Woolston, La Londe, and Gibson 1982).

### 1.1.2.3. Conexiones internucleares del núcleo espinal del trigémino.

Las conexiones internucleares del núcleo espinal están originadas en neuronas mecano-sensitivas de circuito local, tanto de alto como de bajo umbral, pero también en células de proyección talámica y/o colículo de bajo umbral. La mayoría de estas células tienen campos receptivos sencillos (Jacquin 1989; Jacquin, Barcia, and Rhoades 1989; Jacquin, Golden, and Rhoades 1989).



**Figura 9.** Esquema de las interconexiones entre los núcleos del CST. La mayor proyección se produce desde SpVc hacia cada uno de los núcleos más rostrales. Es muy débil la proyección que existe desde el PrV hacia el resto de los núcleos más caudales.

De especial relevancia parece la conexión desde el SpVc al SpVo. Esta conexión se realiza desde las láminas III, IV y V y en menor grado, desde la lámina I, lo que sugiere que la información que se envía al SpVo es tanto de naturaleza nociceptiva como no nociceptiva. Las conexiones entre estos dos núcleos conservan la distribución somatotópica de las aferencias primarias, pudiendo representar un substrato anatómico para la activación indirecta del núcleo SpVo por estímulos somatosensoriales a través del núcleo SpVc (Voisin et al. 2002).

Se ha demostrado que la formación de los campos receptivos de neuronas sensitivas a vibrisas en el VPm, tiene su origen en las conexiones intersubnucleares SpV-PrV (Timofeeva et al. 2004).

#### **1.1.2.4. Influencia de la corteza sobre los núcleos del CST.**

##### ***a) Corteza somatosensorial primaria (S1) – corteza de los barriles.***

La corteza somatosensorial primaria (S1) de los barriles es la que recibe y procesa la información que genera el órgano de las vibrisas y está singularizada por poseer unos agregados celulares que se extienden a lo largo de la capa IV, denominados barriles por la forma que toma la estructura tridimensional de los agregados neuronales. La disposición de los barriles coincide con la organización de los bigotes que muestra el lado contralateral de la cara. Las neuronas de cada uno de los barriles responden de forma efectiva al movimiento de la vibrisa que le corresponde (Ito 1985; Simons 1978; Simons and Woolsey 1979).

El dominio neuronal de cada barril se extiende en columna a través de todas las capas corticales (Durham and Woolsey 1977; Simons 1978; Simons and Woolsey 1979). El espacio entre barriles recibe el nombre de septum y posee su propia estructura anatómica (Durham and Woolsey 1977; Simons 1978; Simons and Woolsey 1979).

Cada barril tiene aproximadamente un diámetro de 200-400µm y lo constituyen células distintas que forman los laterales y el interior. Los barriles contienen células de tipo estrellado que están más densamente situadas en la periferia que en el interior (Welker and Woolsey 1974). Las células de la periferia normalmente tienen dendritas dirigidas hacia el centro del propio barril aunque un pequeño porcentaje de ellas proyecta también hacia los septa y los barriles vecinos (Petersen and Sakmann 2000). Menos conocida es la organización de los septa, con dendritas orientadas verticalmente y fibras intracorticales con algunos somas descritos (White 1976). El interior de los barriles recibe aferentes tálamo-corticales desde el VPm que hacen sinapsis en la capa IV mientras que los septa reciben las proyecciones desde el Pom (Koralek, Jensen, and Killackey 1988; Lu and Lin 1993). A su vez la capa VI es el origen de unas proyecciones corticotalámicas masivas glutamatérgicas hacia las dendritas distales de las neuronas



del VPM que en su camino dejan también colaterales al núcleo reticular del tálamo (McCormick 1992).

Las proyecciones talamo corticales al subcampo de barriles posteromedial, PMBSF, se dividen anatómicamente en, al menos, dos vías separadas (revisado en (Haidarliu et al. 2008), la lemniscal, que lleva la información somatosensorial y específica desde PrV a la zona de barriloides del VPMdm, y termina en la zona granular de la corteza de barriles, y la a vía paralemniscal, que lleva información multisensorial y global (multivibrisa) desde la parte rostral del SpVi al POm y termina en la zona disgranular del campo de barriles de la corteza.

Estas proyecciones TC se concentran verticalmente en diferentes capas corticales, y horizontalmente en los barriles o los espacios interbarril (septos). Las neuronas de capa IV, principales receptoras de las aferencias de la vía lemniscal, proyectan a todas las capas dentro de su propia columna, aunque principalmente a otras células de la capa IV y a las neuronas piramidales de capa II/III. En las capas supragranulares, las neuronas excitatorias están funcionalmente segregadas de acuerdo a la localización de sus somas con respecto a los barriles y septos de la capa granular. Estas neuronas piramidales de las capas II/III “relacionadas a una columna”, localizadas sobre los barriles, responden más activamente a la estimulación de vibras que aquellas “relacionadas a los septos” (Brecht, Roth, and Sakmann 2003). Se ha conseguido mapear la densidad de proyecciones de VPM y POm y sus terminales presinápticos usando proteína fluorescente citoplásmica o específica para botones terminales (Wimmer et al. 2010). Estos autores han mostrado y cuantificado los axones de VPM y POm que forman haces orientados verticalmente con los barriles y septos de capa IV, respectivamente. Ambas proyecciones TC se complementan a lo largo de la profundidad cortical, definiendo una columna dividida en capas y subcapas inervadas en distintos grados por VPM y POm. VPM no sólo proporciona aferencias al centro de cada barril de la capa IV, pues se extiende a la capa III profunda (IIIp), y además emite colaterales a las capas Vb y VI. Las aferencias de VPM sinaptan tanto con células lisas y estrelladas de la capa IV y otras neuronas piramidales dentro de cada columna. Las células piramidales de las capas supragranulares tienen extensos árboles dendríticos que se extienden principalmente en su propia columna, aunque también pueden hacer contacto con otras columnas adyacentes. Esta organización columnar, determinada por los árboles axónicos y dendríticos, también se refleja en columnas funcionales, como se demuestra en los estudios de actividad metabólica (Kossut et al., 1988) y funcional (Petersen 2007).

Las neuronas de S1 son sensitivas a los diferentes parámetros del movimiento de una vibrisa como su desplazamiento angular, velocidad, amplitud y otros patrones espaciales y temporales de los estímulos (Ito 1981; Simons 1978). La integración sensorial se produce dentro y entre los barriles y los campos receptivos de las neuronas pueden incluir de dos a seis vibrisas (Armstrong-James, Callahan, and Friedman 1991; Ito 1985; Simons 1985). Sin embargo, se ha puesto de manifiesto que cada barril responde preferentemente a una vibrisa principal y, de forma más débil, a unas vibrisas adyacentes cuyo número varía dependiendo de los autores, de 1-4 a 4-10 (Armstrong-James, Callahan, and Friedman 1991; Ito 1985; Simons 1985). Las respuestas corticales a las señales que llegan de la vibrisa principal dependen de las proyecciones tálamo-corticales de las neuronas de la capa IV (Armstrong-James, Callahan, and Friedman 1991; Simons and Carvell 1989). Se ha demostrado que también las respuestas a las vibrisas adyacentes están determinadas por proyecciones talámicas y no por interacciones intracorticales (Kwegyir-Afful et al. 2005).

### ***b) Las proyecciones cortico-trigeminales.***

En todas las especies de mamíferos estudiadas existe una proyección desde la corteza somatosensorial hacia estructuras trigeminales subcorticales (Brodal, Szabo, and Torvik 1956; Dunn and Tolbert 1982; Kawana 1969; Killackey et al. 1989; Martin and West 1967; Mizuno, Sauerland, and Clemente 1968; Tashiro 1982; Welker, Hoogland, and Van der Loos 1988; Wise, Murray, and Coulter 1979). Esta proyección es densa, aunque bastante escasa si se compara con la de otras estructuras, incluso su homóloga hacia los núcleos del cordón posterior (Wold and Brodal 1973).

La proyección cortico-trigeminal se origina en neuronas piramidales grandes localizadas en la parte superior de la lámina Vb de S1, pero también en la corteza somatosensorial secundaria, S2 (Killackey et al. 1989; Wise and Jones 1977) y en la terciaria (S3), aunque las fibras de esta última se dirigen sobre todo al SpVc (Tashiro, Matsuyama, and Shigeyoshi 1983). Existe una organización somatotópica precisa en esta proyección y no se da solapamiento entre las neuronas que proyectan a distintas regiones del CST (Wise, Murray, and Coulter 1979). Además existe correlación clara entre aferencias y eferencias corticales ya que las neuronas de S1 proyectan sólo a regiones que reciben la entrada sensorial de la misma zona periférica que la región donde se origina la proyección cortico-trigeminal (Wise, Murray, and Coulter 1979).

La mayoría de estas fibras discurren por el tracto piramidal. Esta proyección es mayoritariamente contralateral (Dunn and Tolbert 1982; Tashiro, Matsuyama, and Shigeyoshi 1983; Wise and Jones 1977; Wold and Brodal 1973) aunque el PrV recibe una componente ipsilateral notable (Jacquin, Wiegand, and Renehan 1990; Tashiro 1982; Wold and Brodal 1973). El cruce de la línea media se produce en la decusación piramidal (Jacquin, Wiegand, and Renehan 1990; Welker, Hoogland, and Van der Loos 1988) en el límite rostral del SpVc. Tras decusar, las proyecciones acceden directamente a éste núcleo pero alcanzan también SpVi, SpVo y PrV ascendiendo por la zona más medial del CST (Welker, Hoogland, and Van der Loos 1988). Las fibras dejan muy pocas o ninguna colateral a su paso por los distintos núcleos del CST (Welker, Hoogland, and Van der Loos 1988). De hecho, sólo el 14% de las neuronas corticales que proyectan a PrV y el 19% de las que proyectan a SpVi lo hacen a los dos núcleos de manera conjunta (Killackey et al. 1989). El PrV recibe, además, fibras corticales que decusan a nivel de la salida del nervio facial (Welker, Hoogland, and Van der Loos 1988).

La distribución de las fibras cortico-trigeminales en los núcleos del CST no es homogénea. Primero, hay un gradiente en su distribución con terminaciones más abundantes en las zonas caudales del CST (SpVc y SpVi), algo menos frecuentes en el PrV y apenas unas pocas en el SpVo (Welker, Hoogland, and Van der Loos 1988). En cada núcleo las fibras terminan en la región de los barriletes formando unos terminales muy bien delimitados y pequeños (Jacquin, Wiegand, and Renehan 1990; Welker, Hoogland, and Van der Loos 1988). Por ese motivo en los primeros tres núcleos las proyecciones se dirigen casi exclusivamente en sus porciones ventrales mientras que en el SpVc sólo se encuentran en su capa magnocelular (Jacquin, Wiegand, and Renehan 1990; Wold and Brodal 1973). Las terminales se distribuyen conforme a un patrón semejante a un negativo fotográfico de los terminales de las aferencias primarias, de manera que se manifiestan sobre todo en las regiones interpuestas entre los botones de las aferencias primarias (Jacquin, Wiegand, and Renehan 1990). Este patrón es sobre todo evidente en el núcleo SpVi contralateral y en el PrV ipsilateral; mientras que en otras regiones su distribución es más bien difusa (Belford and Killackey 1979; Jacquin, Wiegand, and Renehan 1990).

### *c) Electrofisiología de las proyecciones cortico-trigeminales.*

La estimulación de la corteza somatosensorial, especialmente si se lleva a cabo de forma repetitiva, ejerce mayoritariamente una despolarización presináptica en los núcleos del CST, lo que conlleva una inhibición de sus neuronas (Darian-Smith and Yokota 1966a, 1966b; Dubner, Sessle, and Gobel 1969; Hammer et al. 1966; Sessle and Dubner 1970). La zona de la corteza responsable de este efecto no es clara habiendo evidencias tanto a favor de zonas de S1, S2, S3 (Darian-Smith and Yokota 1966a, 1966b) como de zonas corticales que no pertenecen a ellas, como por ejemplo el labio inferior del surco coronal (Dubner and Sessle 1971; Dubner, Sessle, and Gobel 1969). Parece que esta despolarización presináptica está mediada por fibras piramidales de la capa V (Darian-Smith and Yokota 1966a, 1966b). En cualquier caso esta proyección forma parte de un bucle de retroalimentación muy rápido entre CST y corteza (Darian-Smith and Yokota 1966a; Dubner and Sessle 1971).

Conjuntamente a este efecto inhibitorio, en ciertas ocasiones, ya sea de forma aislada, o bien asociada a una despolarización previa, se ha podido observar además una hiperpolarización presináptica en los núcleos del CST (Mendell 1972; Sessle and Dubner 1970), que provoca un aumento de la transmisión sináptica y, por tanto, una excitación de sus neuronas. En general la hiperpolarización es más común en las regiones caudales y menos en las rostrales (Darian-Smith and Yokota 1966a; Dubner and Sessle 1971) al contrario de la despolarización que es más común en las regiones rostrales del CST (PrV y SpVo) y menos en las regiones más caudales (Sp5i y Sp5c). Tanto en PrV como en SpVi la estimulación de la corteza provoca un aumento de la magnitud de la respuesta ante la estimulación de una vibrisa en las neuronas cuyo campo receptivo solapa con el de la región cortical estimulada, mientras que produce una inhibición de la respuesta cuando no se da este solapamiento (Jacquin, Wiegand, and Renehan 1990; Woolston, LaLonde, and Gibson 1983).

Todos estos datos indican que la entrada cortico-trigeminal tiene un rol importante en la selección de las características del estímulo que la corteza considera importantes, resaltando el contraste de los contornos y bordes de los estímulos, aumentando la relación señal/ruido y, a la vez, inhibiendo la respuesta central ante estímulos débiles o inefectivos (Dubner, Sessle, and Storey 1978). En el SpVi la proyección cortico-trigeminal controla también el tamaño del campo receptivo de las neuronas de bajo umbral, así como su actividad basal (Jacquin, Wiegand, and Renehan 1990).

Existe una organización somatotópica precisa entre las neuronas corticales que modulan la actividad de las neuronas del CST, tanto en S1 como en S2 y S3, funcionando de forma totalmente independiente en estas tres regiones (Darian-Smith and Yokota 1966a). Además, hay neuronas corticales que ejercen su influencia sobre un solo núcleo, y neuronas que influyen sobre varios núcleos del CST (Dubner and Sessle 1971). La influencia cortical se muestra distinta en función del tipo de neuronas del CST. Tanto las neuronas de proyección lemniscal como las interneuronas se inhiben por la estimulación de zonas muy restringidas de la corteza somatosensorial del gato. En cambio, mientras que la excitación de las lemniscales se provoca también a partir de zonas corticales muy restringidas (aunque menos que las de la inhibición), la excitación de las interneuronas se puede provocar a partir de la estimulación de prácticamente la totalidad de la corteza somatosensorial (Darian-Smith and Yokota 1966b).

### 1.1.3. Papel de los procesos oscilatorios en el procesamiento de la información.

#### a) *Oscilaciones neuronales.*

Los ritmos cerebrales caracterizados por su frecuencia de oscilación se clasifican en los rangos de frecuencia:  $\delta$  (<3.5Hz),  $\theta$  (4.0-7.5Hz),  $\alpha$  (8-13Hz),  $\beta$  (14-30Hz),  $\gamma$  (30-100Hz) y de *alta frecuencia* (>100Hz). Estas oscilaciones específicas pueden coexistir en una o en varias estructuras cerebrales, dando lugar a interacciones entre ellas (Steriade 2001), en cambio las bandas de frecuencia vecinas se asocian típicamente a diferentes estados cerebrales y compiten unas con otras (Engel, Fries, and Singer 2001). Las oscilaciones generadas en una red neuronal por el disparo de las neuronas que la forman está bajo la influencia de la dinámica interna del sistema, además de sus entradas externas (Harris et al. 2003). De forma individual las neuronas disparan potenciales de acción en una determinada fase de oscilación poblacional, la cual describe la localización temporal, dentro de un ciclo de oscilación de campo (Buzsaki and Chrobak 1995).

Está demostrado que en varias estructuras neuronales los patrones de actividad rítmicos y las diferencias de fase entre disparos neuronales y potenciales de campo locales oscilatorios o entre disparos neuronales y potenciales de membrana oscilatorios

están correlacionados con actividades mentales o se utilizan para codificar información sensorial (Engel, Fries, and Singer 2001; O'Keefe 1976) y se ha sugerido que la percepción, la memoria y la conciencia, podrían ser el resultado de la operación de redes neuronales sincronizadas. Esta actividad en sincronía actuaría como la interfaz para entrelazar la información sensorial con la actividad neuronal unitaria (Villacorta and Panetsos 2005) y por ende con la conducta (Engel, Fries, and Singer 2001; O'Keefe 1976).

### ***b) Oscilaciones en el CST.***

Cuando un bigote toca un objeto y después se mueve sobre su superficie empieza a oscilar y a vibrar a frecuencias que pueden llegar a ser muy altas (50-750Hz). Estas oscilaciones-vibraciones dependen de las propiedades físicas, mecánicas y dinámicas del bigote en consideración, y de las características físicas de la superficie encima de la cual se mueve dicho bigote. Los receptores táctiles del folículo de la vibrisa son capaces de detectar estos movimientos y generan potenciales de acción que se proyectan al CST a través de las fibras del nervio trigémino para que se procesen y se transmitan al tálamo y después a la corteza.

Está demostrado que la información se codifica por el sistema nervioso central de varias maneras, como por ejemplo el número de espigas en el tiempo, pero también los intervalos temporales entre espigas y los patrones temporales de dichos intervalos, así como los ritmos (Abarbanel and Talathi 2006; Ahissar, Sosnik, and Haidarliu 2000; Jones, Lee, et al. 2004; Longtin, Bulsara, and Moss 1991; Petersen 2002; Sánchez-Jiménez, Panetsos, and Murciano 2009; Talathi, Abarbanel, and Ditto 2008).

En la vía trigeminal existen pocos estudios centrados en la actividad rítmica y las oscilaciones a pesar de la importancia que pueden tener en el procesamiento y la codificación de la información en este sistema. Nicolelis et al. (1995) observaron actividad sincrónica de 7-12Hz a niveles múltiples, desde el tronco del encéfalo al tálamo y la corteza, cuando las ratas estaban en estado de inmovilidad atenta que precedía al inicio del batido de sus vibrisas. Ahissar et al. (Ahissar, Haidarliu, and Zacksenhouse 1997) constataron la existencia de oscilaciones de  $\approx 10$ Hz relacionadas con la codificación de la información en la corteza de barriles de ratas anestesiadas y cobayas, mientras Hamada et al. (Hamada, Miyashita, and Tanaka 1999) detectaron

oscilaciones corticales y en la región de barriles de ratas despiertas. Sorprendentemente, a pesar del gran tamaño del CST, no se han llevado a cabo investigaciones sobre la actividad oscilatoria de ninguno sus núcleos. Otro indicio de que la actividad neuronal oscilatoria puede jugar un papel importante en el procesamiento de la información en el CST es la dependencia del procesamiento de la información somatosensorial de la frecuencia de los estímulos de las vibrisas. Efectivamente se ha demostrado que las neuronas del CST muestran una gran variedad de características de filtrado dependientes de la frecuencia de la estimulación con características “low-pass”, “high-pass” y “band-pass” entre otras (Sánchez-Jiménez, Panetsos, and Murciano 2009; Sánchez-Jiménez, Torets, and Panetsos 2013).

En contraste con el limitado número de estudios dedicados a la actividad oscilatoria en el sistema sensorial trigeminal se ha registrado actividad rítmica en todas las estaciones de relevo de la vía lemniscal tanto en animales anestesiados como en despiertos. También se ha puesto de manifiesto la existencia de potenciales post-sinápticos excitatorios rítmicos (EPSPs) en la segunda estación de relevo del sistema somatosensorial lemniscal, el núcleo ventro-posterior del tálamo, (Pinault and Deschenes 1992). Núñez et al. (Nunez, Barrenechea, and Avendano 1994) encontraron oscilaciones de 4-22Hz en las neuronas de proyección talámica y Panetsos et al. (Panetsos, Nuñez, and Avendaño 1997) en supuestas interneuronas de los núcleos de la columna dorsal tras la estimulación de sus campos receptivos.

Estas consideraciones, junto con el informe de Sandler et al (Sandler, Puil, and Schwarz 1998) que registran ráfagas de actividad neuronal en preparaciones histológicas de PrV de jerbos jóvenes y oscilaciones o incluso puntos de disparo repetitivo en el potencial de la membrana de células del ganglio del trigémino (Puil, Gimbarzevsky, and Spigelman 1988; Puil, Miura, and Spigelman 1989) sugerían estudiar si esta actividad oscilatoria podría manifestarse de manera similar en las primeras estaciones de relevo de las dos principales rutas al tálamo, los núcleos PrV y SpVi. Así que una parte del presente trabajo aborda la presencia de actividad rítmica en las neuronas del CST asociadas a la estimulación de los bigotes de la rata.

#### **1.1.4. Relación entre la posición de la vibrisa y la respuesta neuronal.**

Como se ha expuesto anteriormente, la vía trigeminal se organiza de forma única, pues la disposición espacial de las vibrisas en el hocico, está representada en toda la

vía sensorial, mediante agregados celulares bien diferenciados en cada uno de los núcleos de relevo, desde el tronco del encéfalo hasta la corteza somatosensorial, cuyas neuronas responden principalmente o incluso exclusivamente a un bigote en particular (Land et al. 1995; Ma 1991; Woolsey and Van der 1970). Dichas posiciones relativas de estos agregados son coincidentes por tanto con el arreglo en filas (F) y columnas (C) (Figura 3) que forma esta matriz espacial altamente regular determinada genéticamente (Van der Loos et al. 1986). Los receptores táctiles alojados en la base de cada bigote son capaces de detectar los movimientos de batido de las vibrisas transduciendo esta información al sistema nervioso (Dorfl 1985; Tonomura et al. 2015). Este sistema sensorial agrupa diversas ventajas ya que los receptores tienen un tamaño diminuto por lo que sus campos receptivos están bien localizados (es decir, las vibrisas), por tanto, hay un número bajo de tales campos receptivos, cada receptor inerva una única vibrisa, uno a uno, evitando la superposición de dichos campos receptivos, además, los receptores no están en contacto directo con los objetos, pues se encuentran protegidos en el interior del folículo, reduciendo así el riesgo de daños (Tonomura et al. 2015).

Cuando un bigote se mueve a través de una superficie vibra a altas frecuencias (50 a 750 Hz) esta vibración, depende de las propiedades físicas, mecánicas y dinámicas de este bigote, proyectando a la corteza patrones temporales de eventos estereotipados, potenciales de acción, codificando por tanto el número de dichos eventos y los intervalos temporales entre estos eventos (intervalos interespiga o ISIs) (Abarbanel and Talathi 2006; Ahissar, Sosnik, and Haidarliu 2000; Jones, Lee, et al. 2004; Longtin, Bulsara, and Moss 1991; Petersen 2002; Sánchez-Jiménez, Panetsos, and Murciano 2009; Talathi, Abarbanel, and Ditto 2008). Como las propiedades de los bigotes están determinadas por su posición dentro de la matriz de vibrisas (Neimark et al. 2003; Quist, Faruqi, and Hartmann 2011; Towal et al. 2011) las respuestas neuronales (es decir, los picos de patrón temporal) provocan una fuerte dependencia de esta ubicación (Andermann and Moore 2006; Brecht, Roth, and Sakmann 2003; Panzeri et al. 2003). La relación entre la posición de la vibrisa y la respuesta neural debe reflejarse en los agregados celulares correspondientes en cada nivel del sistema nervioso central de tal manera que se evidencie una relación entre la posición de una vibrisa y el patrón evocado por su estimulación en su correspondiente agregado celular conforme a lo establecido a nivel de su mecanorreceptor. Por otra parte, por medio de modelos estadísticos y matemáticos podría evidenciarse que la citada relación es diferente entre las dos vías paralelas estudiadas (lemniscal y paralelemniscal) y que



estas diferencias podrían ser utilizadas por el sistema para procesar las características complementarias de la información somatosensorial de forma paralela.

En este contexto, en la última década se están llevando a cabo grandes esfuerzos en la investigación del desarrollo de bio-sensores inspirados en los sentidos para recrear de manera natural sensibilidad, robustez, adaptabilidad y eficiencia computacional. El desarrollo correcto de estos sensores procede del conocimiento básico del procesamiento de la información somatosensorial proyectada principalmente en los dedos de los humanos, sistema altamente complicado, homólogo al sistema somatosensorial que nos ocupa, los bigotes de los roedores, pues también se evidencia como un sistema táctil robusto y sensible (Carvell and Simons 1990; Jones, Depireux, et al. 2004) además de extrapolable.

### **1.1.5. Campos receptivos y procesamiento de la información.**

Como ya hemos comentado, a lo largo de la vía trigeminal existe una somatotopía altamente precisa. Este patrón de distribución se manifiesta mediante los CRs en cada una de las estaciones de la vía trigeminal. El CR háptico o zona inervada por una neurona y sus conexiones a terminales mecanorreceptores en forma de disco, constituyen campos receptivos circulares interseccionados afectados tanto por el contacto como por el no contacto, enviando ambos tipos de información codificada como excitación o inhibición (Kandel, Jessell, and Schwartz 1994). Los campos receptivos del Núcleo del Cordón Posterior (NCP) responden a estímulos en áreas muy circunscritas de piel y sus campos periféricos son bastante restringidos, por lo que podemos extrapolarlo a un modelo discreto invertido pues cuanto más pequeña sea el área de piel capaz de activar una célula de este núcleo, mayor número de aferencias sensoriales inervarán dicha región periférica lo que provocará una amplitud de resolución del estímulo, mostrando además preferencia por uno o dos puntos localizados en ese campo, pues estas células localizan óptimamente el sitio de estimulación en virtud de la inhibición periférica (CRs centro ON periferia OFF), cuanto más pequeña sea el área de piel capaz de activar una célula del NCP, mayor número de aferentes sensoriales inervarán dicha región periférica, con lo que se realza la "claridad" del estímulo (Gordon and Jukes 1964; Rose and Mountcastle 1954; Sretavan and Dykes 1983). Dentro del sistema somatosensorial, el órgano de las vibrisas de la rata está compuesto por 30 vibrisas inervadas por neuronas que forman campos

receptivos discretos que abarcan desde 1 hasta 19 de ellas, pero principalmente tienen conexiones de correspondencia 1 a 1 con cada uno de estos bigotes o vibrisas, junto a una tasa muy baja de respuesta neuronal espontánea. La somatotopía marcada por la disposición de las vibrisas sigue un patrón fiel en el resto de la vía cuyas aferencias atraviesan el ganglio trigeminal y llegan hasta los núcleos del CST donde hacen sinapsis, formando la primera estación de relevo de la información somatosensorial (Land et al. 1995; Ma 1991; Woolsey and Van der Loos 1970). En cada uno de los núcleos se agrupan los barriletes, siguiendo el mencionado patrón de las vibrisas en el hocico, presentando respuesta todas las neuronas de un barrilete a una misma vibrisa formando de esta manera el CR. Las neuronas de proyección trigémino-talámicas (neuronas de los barriletes) del PrV y de SpVi comunican este patrón a sus núcleos de proyección talámica (barriloides) y éstos núcleos a su vez, determinan el mismo patrón en los barriles de la corteza de barriles (Erzurumlu and Jhaveri 1990; Erzurumlu and Kind 2001).

Mediante el empleo de técnicas de marcado se ha determinado que el 68% de las neuronas de proyección del PrV tiene un CR limitado a una sola vibrisa y proyectan al VPM, terminando en un solo barriloide. El resto, el 32% tiene un campo receptivo en el que incluyen varias vibrisas y proyecta a POM, la zona incerta, tectum y muy poco a VPM (Veinante, Lavallée, and Deschenes 2000).

Por tanto la proyección desde el CST al tálamo fluye a través de las vías lemniscal y paralemniscal, como ya se mencionó. Con la diferencia aparente de que los campos receptivos de la vía paralemniscal abarcan mayor información multivibrisa y su tejido neuronal es mucho más abundante (Furuta, Nakamura, and Deschenes 2006; Phelan and Falls 1989a, 1991) y mientras que los de la lemniscal se concentran en torno a la información de una sola vibrisa en particular (Jacquin, Golden, and Panneton 1988; Timofeeva et al. 2004; Veinante and Deschenes 1999).

Las propiedades de los campos receptivos vienen marcadas por las conexiones convergentes y divergentes en los núcleos de relevo. La disposición somatotópica de los impulsos somatosensitivos de la corteza está representada en proporción a su importancia relativa con respecto a la percepción, un ejemplo claro es el tamaño que ocupa en ella el mapa somatotópico de las vibrisas de un roedor con respecto al que ocupa el de la mano (Waite and Tracey 1995).

Los campos receptivos de las neuronas sensitivas del sistema somatosensorial definen la resolución espacial de un estímulo de forma homóloga al sistema visual, pues sus neuronas sensitivas, tanto por sensación somática como visual, asignan una localización topográfica específica a la información sensorial entrante. Al igual que en las vibrisas la discriminación espacial es muy aguda en las yemas de los dedos como en la parte central de la retina (o fovea), donde se repliegan infinidad de receptores sensitivos formando pequeños campos receptivos, dando lugar a una mayor resolución (Hueter 1991). Las aferencias que llegan a las células ganglionares tienen su origen en los fotorreceptores que ocupan un área circunscrita de la retina, por tanto los campos receptivos de cada célula ganglionar forman el área de retina que cada una de ellas controla a partir de estos fotorreceptores. Estos campos receptivos se organizan a base de células con un centro conectado (ON) y periferia desconectado (OFF) o viceversa, cuya adaptación depende del ritmo de activación de las mismas, capaces de transmitir pequeñas diferencias de intensidad de luz que ilumina el centro y la periferia de la célula. Las células ganglionares (centro ON-OFF) desarrollan sus campos receptivos con dos características importantes, la relación existente entre ellas y cada fotorreceptor es aproximadamente uno a uno, lo que da lugar al envío de estos dos tipos de eferencias al tálamo (ON-OFF) (Kandel, Jessell, and Schwartz 1994). Por tanto las células ganglionares proporcionan dos vías paralelas para el procesamiento de la información visual. El tamaño de sus campos receptivos varía según la zona de la retina estimulada, en la fovea se da la mayor concentración de células, por tanto sus campos receptivos son muy pequeños, dando lugar a la mayor resolución (Dowling 1979).

Una célula ganglionar de centro conectado se excita cuando la luz estimula el centro de su campo receptivo y se inhibe cuando la luz estimula su periferia, presentando respuestas contrarias las ganglionares de centro desconectado. Estas transformaciones de la señal visual ayudan a los centros superiores a detectar contrastes pequeños y cambios rápidos de la intensidad de la luz (David, Hayden, and Gallant 2006; Levine 2011).

Casi todo lo que conocemos sobre la organización funcional del sistema visual procede de experimentos similares a los utilizados para investigar el sistema somatosensorial. Las semejanzas entre estos sistemas permitió identificar los principios generales que gobiernan la transformación de la información sensitiva en el encéfalo y la organización y el funcionamiento de la corteza cerebral. Las células ganglionares de la retina se proyectan de forma ordenada en capas del núcleo geniculado lateral, por lo que cada núcleo geniculado lateral contiene una representación retinotópica de la mitad

contralateral del campo visual. Al igual que sucede en el sistema somatosensorial, la representación en el NGL no es idéntica para todas las regiones de la retina, de manera que la representación de la fovea donde se encuentra la mayor densidad de células ganglionares es relativamente mayor que la de la retina periférica. Las regiones retinianas periféricas son mucho más extensas pero poseen menor densidad de células ganglionares por tanto su representación es también mucho menor (Kandel, Jessell, and Schwartz 1994).

El NGL está formado por dos capas más ventrales que contienen células relativamente grandes, denominadas capas magnocelulares; las principales aferencias procedentes de la retina nacen en las células ganglionares M. Las cuatro capas dorsales se denominan capas parvocelulares y reciben las aferencias procedentes de las células ganglionares P. Tanto las capas magno como parvo constan de células de centro-periferia antagónica similares a las células ganglionares de la retina. Los experimentos llevados a cabo en 1962 David Hubel y Torsten Wiesel demostraron en retina de gatos y monos, que los campos receptivos de las neuronas del núcleo geniculado lateral eran similares a los de la retina, estableciéndolos como pequeños campos concéntricos con un diámetro de alrededor de un grado cada uno (Hubel and Wiesel 1962). Del mismo modo que sucede en la retina, las células son antagónicas centro-periferia y viceversa, respondiendo asimismo mejor a las manchas pequeñas de luz en el centro de sus campos receptivos. Esta semejanza entre las propiedades receptivas de las células del NGL y las de las células ganglionares de la retina se debe al hecho de que cada neurona del NGL recibe sus principales impulsos retinianos a través de un número muy pequeño de axones (Hubel and Wiesel 1962).

Entonces es evidente que las vías magnocelular y parvocelular conducen información diferencial a la corteza visual primaria, la más importante de estas diferencias se refiere a su sensibilidad al contraste de color. Las células P responden a los cambios de color (rojo/verde y azul/amarillo) con independencia de su luminosidad relativa, mientras que la respuesta de las células M a los cambios de color es débil cuando la luminosidad es similar (Jeffries, Killian, and Pezaris 2014). Las células M son típicamente acromáticas, pero son capaces de responder cuando el contraste es tan sólo de un 2%. Su frecuencia de respuesta temporal es alta y tienen grandes campos receptivos. Las células P tienen estructura al color oponente en primates con entrada para dos clases de conos, con longitudes de onda media y larga (Jacobs 2008), responden a frecuencias temporales bajas y poseen pequeños campos receptivos, rara vez responden a contrastes menores del 10% (Hendry and Reid 2000; Martin 1997;

Tailby 2008). Las células P son de máxima importancia para la visión eficiente debido a su dependencia de la resolución espacial alta y una resolución temporal baja imprescindibles para la visión del color. Las células M contribuyen sobre todo a la visión que requiere una resolución espacial baja y una resolución temporal alta y mayor apreciación de un rico contraste (Finlay et al. 2014).

La corteza visual primaria o el área 17 de Brodmann, al igual que el NGL y el tubérculo cuadrigémino superior, recibe de cada hemisferio cerebral información procedente sólo de la mitad contralateral del campo visual (Alonso 1998). Por tanto, la segregación de la actividad celular a través de las vías paralelas parvocelular y magnocelular continúa manteniéndose en este nivel (Antolik and Bednar 2011). Este procesamiento en paralelo del sistema visual se logra gracias a conexiones centrales muy específicas. El NGL crea la retinotopía del campo visual de cada ojo proyectado por las ganglionares. Y éste a su vez a través de la capas de las células M y P proyecta en distintas subcapas de la corteza estriada 4C (4C (X) y 4C (J)). En la corteza estriada, los axones procedentes del NGL terminan fundamentalmente en la capa 4, desde donde se distribuye la información a las demás capas, cada una de las cuales dispone de su propio patrón de conexiones con las demás regiones corticales y subcorticales. Además del circuito de capas, las células de la corteza visual se organizan en sistemas funcionales orientados verticalmente: columnas específicas para la orientación, columnas de predominio ocular y manchas (Fukuda 2016). La región inhibidora de un campo receptivo en la corteza visual primaria es de vital importancia para realzar el contraste entre distintos estímulos. De la misma forma sucede en el sistema somatosensorial como por ejemplo en el trigeminal, el campo receptivo periférico formado por las vibrisas más adyacentes a la vibrisa principal podrían jugar un papel relevante en el procesamiento de la información de las dos vías paralelas en estudio.

Las características temporales de un estímulo, como la duración y los cambios de magnitud, son marcadas por la dinámica del tren de impulsos de estímulo.

La información sensorial es procesada en el sistema nervioso central por estadios, a través de los núcleos de relevo secuenciales de la médula espinal, el tronco encefálico, el tálamo y la corteza cerebral. Cada una de estas estaciones de procesamiento acapara señales sensitivas de los receptores adyacentes y, mediante redes neuronales inhibitoras, transforma la información para resaltar las señales más intensas.

La localización y las dimensiones espaciales de un estímulo son transportadas de forma topográfica, a través de la posición de cada receptor activado o lo que es lo mismo su campo receptivo.

En base a todo lo expuesto en esta introducción, a continuación se enumeran las hipótesis planteadas en el presente trabajo así como los objetivos de esta memoria de Tesis Doctoral.



## **II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

---





## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

### 2.1. HIPÓTESIS.

Como ya se ha expuesto en la introducción de este trabajo, la información sensorial que recogen las vibrisas se envía a la corteza somatosensorial a través de dos vías paralelas, lemniscal y paralemniscal, cuyo origen se encuentra en los núcleos sensorial Principal y Espinal Interpolar respectivamente del Complejo Sensorial del Trigémino en el tronco del encéfalo. De este modo, y en base a las evidencias enumeradas en dicha introducción, la hipótesis general de este trabajo de investigación es que cada una de estas vías procesa diferentes aspectos de la información sensorial obtenida a través de las vibrisas y que dicho procesamiento diferencial comienza en la primera estación de relevo de cada una de estas vías, esto es, en los núcleos sensorial Principal y Espinal Interpolar del Complejo Sensorial del Trigémino. De este modo proponemos que el Complejo Sensorial del Trigémino no se comporta como una sencilla estación subtalámica de relevo que únicamente canaliza la información somatosensorial recogida por las vibrisas hacia el tálamo, sino que su función es generar un primer procesamiento de esta información y dirigirla mediante sus dos vías emergentes al tálamo, no de manera redundante, sino ejerciendo un procesamiento diferencial por cada una de las vías, procesando cada una de ellas aspectos diferentes de la información somatosensorial

Para ayudarnos a concretar nuestra hipótesis general estudiaremos las siguientes hipótesis parciales:

1. Las respuestas evocadas en las neuronas de estos núcleos al estimular una vibrisa son diferentes en PrV y SpVi.
2. Ambos núcleos presentan neuronas con actividad rítmica de sus potenciales de acción, existiendo diferencias en las características fundamentales de dichos procesos oscilatorios entre PrV y SpVi.
3. La respuesta procesada en los núcleos del CST por la estimulación de un bigote, depende fuertemente de la ubicación de la vibrisa estimulada en la matriz vibrisal, siendo esta dependencia cualitativa y cuantitativamente diferente entre PrV y SpVi.

4. A partir de las respuestas obtenidas en PrV y SpVi se puede determinar la posición de la vibrisa estimulada.
5. La respuesta evocada en los núcleos del CST al estimular la vibrisa principal sufre modulaciones por la estimulación simultánea de otra vibrisa, siendo esta modulación diferente entre PrV y SpVi.
6. Los campos receptivos de las neuronas de los núcleos del CST no se circunscriben a aquellas vibrisas capaces de evocar una respuesta sino que son más complejos, incluyendo procesos de facilitación e inhibición sobre la respuesta evocada por la estimulación de la vibrisa principal.

## 2.2. OBJETIVOS.

En base a la hipótesis principal expuesta en el apartado anterior, el objetivo general de la presente tesis fue el estudio, mediante técnicas electrofisiológicas, de los núcleos que conforman el CST como mecanismo subcortical responsable de emitir una primera respuesta diferencial a estímulos proporcionados a las vibrisas en función de la influencia de cada vía de procesamiento hacia el tálamo. Para la consecución de este objetivo general se plantearon los siguientes objetivos parciales:

1. Determinar si existen diferencias entre los núcleos PrV y SpVi de las variables características de una respuesta evocada por la estimulación simple de una vibrisa.
2. Determinar si existen neuronas con actividad rítmica en estos núcleos y caracterizar, en su caso, los procesos oscilatorios para establecer si sus características fundamentales son distintas entre PrV y SpVi.
3. Estudiar la relación entre las respuestas evocadas en estos núcleos al estimular una vibrisa y la posición que dicha vibrisa ocupa en la matriz vibrisal y, en caso de existir dicha dependencia de la posición, establecer si es diferente entre PrV y SpVi.
4. Desarrollar, a partir de los datos electrofisiológicos obtenidos en el objetivo 3, un modelo de predicción inversa que permita determinar el origen de la

estimulación (la posición de la vibrisa estimulada) en base a las respuestas obtenidas en estos núcleos.

5. Analizar la modulación producida sobre la respuesta evocada por la estimulación de la vibrisa principal de la estimulación simultánea de una vibrisa adyacente a ésta y determinar si dicha modulación es diferencial entre ambos núcleos.
6. Estudiar la conformación de los campos receptivos de estos núcleos, estableciendo las posibles diferencias entre PrV y SpVi.



### **III. MATERIALES Y MÉTODOS**

---



### 3. MATERIALES Y MÉTODOS

#### 3.1. ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN.

Todos los procedimientos llevados a cabo con animales de experimentación estuvieron ajustados a la ley vigente en ese momento y supervisados por el preceptivo Comité de Ética de la Institución, siendo aprobados por la autoridad competente (Área de protección animal de la Comunidad de Madrid). Los experimentos se realizaron exclusivamente en ratas hembras adultas de la cepa Wistar Hannover (*Rattus norvegicus*), adquiridas en la Facultad de Medicina o Biología, de la Universidad Complutense de Madrid (UCM), como en la empresa Harlan® y Charles River® (Harlan® Laboratories; Charles River® Laboratories, Barcelona, España).

Las ratas pesaron entre 150-180 gramos a su llegada al estabulario, y se mantuvieron en grupos de tres animales por jaula. El estabulario o macroambiente de estabulación de los animales consistió en una habitación de 20 m<sup>2</sup> aproximadamente, situada en los laboratorios que el Grupo de Investigación de Neurocomputación y Neuro-robótica dispone en la Facultad de Óptica y Optometría de la UCM. La ubicación de la misma fue elegida para limitar la presencia de ruidos y/o trabajo de rutina del personal. La temperatura del habitáculo estuvo controlada por sistemas de aire acondicionado provistos de termostato, y fue mantenida constante a  $22 \pm 2$  °C. La humedad relativa del 55% fue asegurada mediante el empleo de humidificadores dotados igualmente de sensores para el mantenimiento del valor programado. Los animales estuvieron sujetos a un ciclo luz/oscuridad de 12/12 horas no invertido (con el comienzo de la fase de luz a las 07:00 horas de la mañana), conseguido mediante lámparas programadas. La comida y agua durante todo el periodo de experimentación se mantuvieron *ad libitum* 24 h/día. La alimentación consistió de una dieta sólida de pienso compuesto. El agua se administró de forma automática por succión de los biberones.



### 3.2. PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS.

Todos los experimentos se llevaron a cabo según directivas de la UE (2010/63/UE) y la legislación nacional (R.D. 53/2013), tratando de reducir el número de animales sacrificados y evitar el sufrimiento. Todos los procedimientos quirúrgicos practicados en animales se llevaron a cabo bajo un plano anestésico profundo y condiciones asépticas. Todos los registros se realizaron en animales anestesiados (uretano 1.5 g/Kg intraperitoneal), ratas albinas adultas Wistar Hannover con un peso de alrededor de 220-280g.

La zona sujeta a la intervención quirúrgica fue infiltrada con lidocaína al 1% para reducir la sensación de dolor localizado. Se controló el nivel de anestesia mediante el registro del EEG, manteniéndolo con inyecciones suplementarias de uretano (10% de la dosis inicial). Durante el proceso quirúrgico y la realización de los registros se monitorizó la temperatura del animal, manteniéndola a  $37\pm0,1^{\circ}\text{C}$  mediante una manta eléctrica abdominal con control manual.

Antes de la intervención, se anestesió al animal, mientras alcanzaba un plano anestésico profundo, se procedió al corte del pelo sobre la zona de intervención y tras la limpieza del tejido se llevó a cabo la desinfección con povidona. Una vez que el animal alcanzó el plano anestésico profundo adecuado, fue colocado en un aparato de estereotaxia que permitía el acceso adecuado tanto a las estructuras cerebrales como a las vibrisas para ser estimuladas (Narishige Co., LTD., Japón, modelo SN-3N). Después se efectuó una incisión cutánea a nivel de la línea media y se separó la piel y la musculatura de la cabeza, retirando el periostio y dejando expuesta la bóveda del cráneo de tal manera que podían visualizarse los puntos lambda y bregma. Se buscó la coordenada estereotáctica exacta de acceso del núcleo del CST a registrar (de 8.00 a 8.9 mm posterior a bregma y de 2,0 a 3,5 mm lateral a bregma según el núcleo), mediante el atlas del cerebro de la rata de Paxinos y Watson (Paxinos and Watson 1998), tomada desde bregma. Una vez marcado el punto exacto, se procedió a retirar con sumo cuidado una pequeña porción de hueso mediante un taladro eléctrico y sus aparejos (Dremel®). La ventana que surgía era la entrada directa para el electrodo de registro, el cual apoyado en una torre del estereotáxico podía desplazarse con un orden de magnitud de micras hasta la localización exacta de las neuronas del núcleo a registrar (entre 8 y 9 mm de profundidad). También se perforó el cráneo en la zona frontal, donde se insertó el macroelectrodo para el registro del EEG. Finalmente, se

retiró la duramadre y se cubrió la superficie cerebral expuesta con aceite mineral (Panreac Química) para mantenerla húmeda.

En algunos casos se lesionó la corteza somatosensorial para estudiar su efecto sobre el comportamiento de las neuronas del CST. Las lesiones corticales se produjeron por ablación de la duramadre expuesta, según el protocolo de Rema y Ebner (Rema and Ebner 2003), con el objetivo de eliminar sólo la región cortical de S1 donde están representadas las vibrisas. Una vez fijada la rata al estereotáxico y dejado el cráneo al descubierto, se abrió una ventana en éste desde 4 a 6.5 mm lateral a la línea media y desde 1.5 a 3.5 mm posterior a bregma, coordenada de S1 marcada por el atlas del cerebro de la rata de Patxinos y Watson, manteniendo la dura intacta. A través de la zona expuesta se aspiró la corteza indicada con una pipeta Pasteur estéril de calibre fino unida a una bomba de vacío (Vacumsol AS-60, ALSA Apparecchi Medicali SRL, Italy), teniendo sumo cuidado de no dañar la sustancia blanca bajo las capas de corteza (Rema and Ebner, 2003). Una vez aspirada esta región de corteza, el área fue limpiada.

### **3.3. REGISTROS ELECTROFISIOLÓGICOS.**

Para acceder con precisión a las estructuras cerebrales y a las vibrisas, una vez sometido el animal a plano anestésico profundo, fue colocado en un aparato de estereotaxia donde se mantuvo totalmente inmóvil (Narishige Co., LTD., Japón, modelo SN-3N).

Los registros extracelulares se llevaron a cabo con microelectrodos de tungsteno (World Precision Instruments, Inc.) con una impedancia de entre 0.9 y 2.0 MΩ, colocados en un micromanipulador que estaba insertado en una torre acoplada al estereotáxico, la cual permitía el libre movimiento con una absoluta precisión (con un orden de magnitud de micras) en posición vertical, e insertados ipsilateralmente con respecto a las vibrisas estimuladas. Para el registro del EEG se introdujo un macroelectrodo en la corteza frontal a 1.0 mm de profundidad desde la superficie de la corteza, fijándolo con cemento dental. El electrodo consistía en un hilo de Cr-Ni de 125 μm de diámetro, aislado todo él excepto la zona de registro (0.5 mm). La realización del

EEG permitió estudiar el nivel de actividad de la corteza cerebral y comprobar el plano de anestesia del animal antes y durante el protocolo de estimulación.

El electrodo de registro se situó en la región correspondiente al núcleo en el que se iba a registrar mediante las coordenadas obtenidas del atlas del cerebro de la rata de Paxinos y Watson (Paxinos and Watson 1998)(PrV: de 8.5 mm 10.0 mm posterior a bregma, de 2.5 mm a 3.5 mm lateral y de 8.0 mm a 9.5 mm ventral. SpVi: de 11.8 mm 13.3 mm posterior a bregma, de 2.0 mm a 3.4 mm lateral y de 7.6 mm a 9.8 mm ventral). Para determinar que la zona de registro era la correcta se tuvo también en cuenta la somatotopía de cada núcleo, descrita en la introducción. Para ello, mientras se dirigía el electrodo verticalmente hacia el tronco encefálico, las vibrisas se estimulaban manualmente con un pincel. Una vez que se obtenía respuesta en el registro ante la estimulación, se determinaba si la somatotopía era la correspondiente al núcleo en el que se pretendía registrar, moviendo levemente el electrodo en dirección dorsoventral. Conseguida la localización de una neurona, se estableció, de forma manual, la extensión de su campo receptivo determinando cuál era su vibrisa principal (aquella que evocaba la máxima respuesta).

Comprobada la respuesta de la neurona y el funcionamiento del set-up, se aplicó el protocolo de estimulación descrito en el apartado siguiente. La señal registrada se amplificó y filtró (0.3-3 KHz) mediante un amplificador (DAM80, World Precision Instruments, Inc.), la amplitud de la espiga y su forma fueron monitorizadas de forma continua en un osciloscopio analógico (Tektronix, TDS 2002), la señal se derivó a un amplificador de audio dotado con un altavoz para facilitar la discriminación de la actividad unitaria, además de a un conversor analógico-digital (1401 plus de Cambridge Electronic Design), para su almacenamiento en un ordenador y su análisis posterior. Para la adquisición se utilizó como frecuencia de muestreo 300 Hz para los registros del electroencefalograma (EEG) y 20 KHz para los registros unitarios.

### **3.4. ESTIMULACIÓN DE LAS VIBRISAS.**

Las vibrisas fueron estimuladas con pulsos de aire comprimido (10 psi). Esta forma de estimulación es semejante al contacto del bigote de la rata con un objeto en movimiento en la dirección rostrocaudal, provocando un desplazamiento de la vibrisa de

una manera natural, con su consiguiente vibración libre. Los pulsos de aire comprimido se generaron mediante una bomba neumática que permite controlar la presión de salida (Picospritzer III, Parker Institute, Texas, USA) y se aplicaron sobre la región distal de la vibrisa por medio de un tubo de silicona de 0.5 mm de diámetro, colocado rostro-caudalmente a una distancia de 10-12 mm de la vibrisa.

Antes de comenzar la estimulación con los pulsos de aire, se registró la actividad espontánea de la neurona durante 180 s. Tras este tiempo se aplicó el protocolo de estimulación a diferentes frecuencias estimado para estudiar las características de la respuesta de las neuronas registradas en cada caso. Los protocolos objeto de estudio fueron:

i) Protocolo de estimulación para caracterizar la respuesta neuronal de cada núcleo y la acción del CR periférico sobre el CR central, consistió en 50 pulsos de 100 ms a frecuencia de 1 Hz; estimulando en primer lugar la vibrisa principal, PW en solitario y después la PW junto con la adyacente, AW, registrando la actividad espontánea 60 segundos antes y después de la estimulación. Este protocolo se llevó a cabo en una muestra de 15 animales bajo plano anestésico profundo mediante inyección intraperitoneal de uretano.

ii) Protocolo de estimulación para caracterizar la ritmicidad en los núcleos estudiados, consistió en la aplicación de 50 pulsos a una frecuencia de 1Hz, con una duración entre 10 y 100 ms. a Intervalos de 60-120 s. Aplicando esta estimulación en la PW, registrando la actividad espontánea entre las secuencias de estímulos durante 60s. Este protocolo se repitió 2 – 3 veces. Estos datos fueron extraídos de una serie de registros recogidos en varios experimentos diferentes, de los cuales en su momento se llevó a cabo un estudio diferente. Pero de forma paralela se procedió a este análisis de los mismos dando un nuevo enfoque para nuestro estudio.

iii) Protocolo de estimulación para caracterizar la ritmicidad en los núcleos estudiados pero practicando seccionamiento de las fibras del ganglio en los animales, consistió en la aplicación de 50 pulsos a una frecuencia de 1Hz, con una duración entre 10 y 100 ms. a Intervalos de 60-120 s. estimulando la PW, registrando la actividad espontánea entre las secuencias de estímulos durante 60s. Repitiéndose 2 – 3 veces sucesivas. Este protocolo se llevó a cabo en una muestra de 7 animales bajo plano anestésico profundo mediante inyección intraperitoneal de uretano.

iv) Protocolo de estimulación para caracterizar la ritmicidad en los núcleos estudiados pero bajo aspiración de la corteza de barriles (decorticación), consistió en la aplicación de 50 pulsos a una frecuencia de 1Hz, con una duración entre 10 y 100 ms. a intervalos de 60-120 s., estimulando la PW, registrando la actividad espontánea entre las secuencias de estímulos durante 60s. Repitiéndose 2 – 3 veces sucesivas. Este protocolo se llevó a cabo en una muestra de 15 animales bajo plano anestésico profundo mediante inyección intraperitoneal de uretano.

v) Protocolo de estimulación para caracterizar la relación entre la posición de la vibrisa y la respuesta evocada en los núcleos del CST, consistió en la estimulación de la vibrisa principal de manera sistemática con 50 pulsos de 100 ms a frecuencia de 0.5 Hz, estimulando la PW, registrando la actividad espontánea 60 segundos antes y después de la estimulación. Este protocolo se llevó a cabo en la misma muestra de 15 animales del protocolo inicial, bajo plano anestésico profundo mediante inyección intraperitoneal de uretano.

vi) Protocolo de estimulación para caracterizar la respuesta neuronal de cada núcleo en la acción de una vibrisa lejana sobre el CR central, por no formar parte ésta del CR al estar típicamente  $\geq 2$  filas y/o 2 columnas alejada de la vibrisa principal, además de no dar respuesta aparente. Consistió en 50 pulsos de 100 ms a frecuencia de 1 Hz; estimulando en primer lugar la PW en solitario, después la vibrisa principal al tiempo que una la vibrisa considerada lejana por no formar parte del CR, registrando la actividad espontánea 60 segundos antes y después de la estimulación. Este protocolo también se llevó a cabo en la muestra inicial de 15 animales.

### 3.5. PROCESAMIENTO HISTOLÓGICO.

Con el fin de controlar el lugar de registro del núcleo del CST, al final de cada experimento fue determinada su posición por inducción de una lesión electrolítica aplicando corriente continua con una duración de 5s. (3-5 $\mu$ A), a través del mismo electrodo de registro. Tras finalizar el experimento, los animales fueron inyectados intraperitonealmente con pentobarbital (50 mg/Kg) con el fin de mantener o incrementar su plano anestésico profundo para su posterior perfusión intraventricular con <sup>1</sup>paraformaldehído al 4% (PAF). Tras comprobar la ausencia de reflejos, los animales

fueron sujetos a la mesa de perfusión en posición decúbito supino. Se realizó una incisión longitudinal a lo largo de la línea media ventral, a la altura del extremo caudal del esternón, en el abdomen superior. Utilizando la exposición de la apófisis xifoides, se accedió al corazón mediante la rotura del diafragma y el seccionamiento por costotomía bilateral, en eje diagonal, de la caja torácica. El catéter de la bomba peristáltica fue introducido inmediatamente por el ventrículo izquierdo para su salida a través de la aorta. En el momento de penetración del catéter, la bomba era accionada, provocando la liberación de la solución limpiadora de suero salino fisiológico (100 mL aproximadamente) seguida del líquido fijador o PAF 4% (500 mL aprox.). Para evitar el incremento de presión intravascular, se realizó un ligero corte en la orejuela derecha, de inmediato al encendido de la bomba. Tras la fijación, se procedió a la extracción del encéfalo, tomando como límite caudal la médula a nivel C2.

La muestra extraída fue sumergida en la misma solución fijadora, PAF 4%, al menos 24 horas a 4°C y en agitación, con el objetivo de endurecer la muestra para su posterior seccionamiento. Este proceso se completó con la introducción de la muestra en <sup>4</sup>sacarosa con <sup>2</sup>tampón fosfato en orden de concentración creciente (5%, 10% y 20%) para facilitar la crio-protección. El tejido pudo cortarse en un microtomo de congelación o en un micrótopo a temperatura ambiente, en secciones coronales de entre 50 a 100 µm de grosor y se tiñó con la técnica de Nissl.

El tejido procesado se montó sobre portaobjetos gelatinizados y se dejaron secar durante 24 h antes de ser metidos en etanol 70° toda la noche. Al día siguiente, se lavaron en agua destilada y se procedió con la tinción: precalentamiento del baño hasta 45° e introducción de violeta de cresilo 0,1% junto con acético glacial. Inmediatamente tras la tinción se realizaron dos lavados con agua destilada y sucesivamente dos baños de etanol al 70° y al 96° durante 1 minuto cada uno. El tejido se bañó en triclorometano estabilizado con etanol (Panreac) durante 10 minutos, transcurrido ese tiempo se realizó la diferenciación con etanol al 96° y ácido acético glacial, haciendo un control visual continuo a lo largo del proceso. Los cortes se pasaron a etanol 100° durante un minuto y finalmente se dejaron 1 hora en xilol.

<sup>1</sup>**Paraformaldehído 4%** (PAF 4%). Disolver 40 g de paraformaldehído comercial en 1 L de PB 0,1 M<sup>2</sup>, a 60 °C y bajo campana de extracción. Ajustar con NaOH a pH 7,4.

<sup>2</sup>**Tampón Fosfato (PB)** 0,1 M a pH 7.2-7.4 Mezclar 180 mL de solución A (2,76 g NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> H<sub>2</sub>O en 200 mL de H<sub>2</sub>O destilada -H<sub>2</sub>Od-) + 810 mL de solución B (14,77 g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> en 900 mL de H<sub>2</sub>Od).

<sup>3</sup>**Suero Salino.** NaCl 0,9% en H<sub>2</sub>Od.

<sup>4</sup>**Sacarosa 30%.** Disolver 30 g de sacarosa comercial en 100 mL de PB 0,1 M.

<sup>5</sup>**PB 0,1 M con Azida 0,1%.** Disolver 1 g de NaN<sub>3</sub> en 1 L de PB 0,1 M.

<sup>6</sup>**Solución anticongelante.** Mezclar 300 mL de Glicerol + 300 mL de EtilénGlicol + 300 mL de H<sub>2</sub>Od. Enrasar hasta 1 L con PB 0,1 M.

### 3.6. ANÁLISIS DE DATOS.

Únicamente se han considerado para su estudio aquellos registros en los que la fluctuación de la amplitud de la espiga fue inferior al 10% y la manifestación de su forma no sufriera variación durante todo el experimento. Para llevar a cabo la adquisición de los registros unitarios, la amplitud de la espiga debía al menos triplicar al nivel del ruido que se manifestaba en el registro. En el caso de registros de neuronas múltiples con el mismo electrodo, solo se aceptaron aquellos cuyas espigas, además de cumplir los requisitos anteriores, estaban claramente diferenciadas por tamaño y forma.

Mediante el software Spike2 (Cambridge Electronic Design), la actividad neuronal registrada se transformó en procesos discretos, sustituyendo las espigas por elementos puntuales o eventos tomando como referencia el momento de generación de la espiga, considerando éste como el tiempo en el que el potencial superaba un umbral del doble de la actividad media del ruido. El computo de estos eventos y el tiempo en el cual surgen, conformarán los datos que se utilizarán en los análisis posteriores.

Las funciones de autocorrelación miden la relación lineal entre variables aleatorias de procesos separadas por una cierta distancia en el tiempo, por lo que un primer análisis consistió en buscar correlaciones temporales de estos eventos por medio de diferentes histogramas (todos ellos con un bin de 1 ms). La estimación de estas funciones permite determinar la forma de procesos estocásticos. Para estimar la relación entre las variables enunciadas en cada uno de los estudios, se diseñaron:

(i) histogramas de intervalos interespiga (ISI), o el tiempo que transcurre desde la aparición de una espiga y la siguiente, fraccionando el tiempo total de registro en bins, marcando la tasa de conteos o potenciales de acción registrados volcados a eventos en el citado intervalo de tiempo.

(ii) histogramas periestímulos (PSTHs), para estudiar la respuesta de la actividad registrada en la estimulación de los bigotes, se fraccionó el tiempo total de registro en bins, calculando la tasa de conteos o potenciales de acción registrados volcados a eventos en el citado intervalo de tiempo.

(iii) histogramas de autocorrelación (ACHs) para cuantificar ritmicidades, dado un tren de espigas, se toma la primera y se calculan las distancias de ella a todas las otras del tren, descartando la distancia 0 (distancia con ella misma) se consideran todas las distancias menores (en valor absoluto) al ancho de la ventana entre dos y se almacenan en un vector. Después se repite el mismo procedimiento usando como referencia cada una de las espigas del tren. Cuando se tiene el vector con todas las distancias se construye un histograma con el ancho de intervalo (bin).

(iv) histogramas de correlación cruzada (CCHs) para identificar interacciones rítmicas entre dos neuronas o una neurona y la actividad multi-unitaria de las neuronas vecinas (con una anchura de bin 1-10 ms). Los histogramas de correlación contienen tres o más espigas en intervalos de tiempo regulares para que fueran considerados oscilantes. Análogamente a la función de autocorrelación, la función de correlación cruzada estima la densidad de los intervalos de tiempo que transcurren entre una espiga de un tren de referencia y las de otro tren. Luego, en este caso, también la función se estima con un histograma de distancias (Perkel, Gerstein, and Moore 1967).

Tras esta primera fase de análisis, en función del objetivo perseguido en cada caso, se extrajeron diferentes variables para caracterizar la respuesta evocada en una neurona al estimular una vibrisa. A continuación se detallan cada una de estas variables así como los análisis empleados para su estudio.

### **3.6.1. Caracterización electrofisiológica básica.**

Para caracterizar la respuesta electrofisiológica básica se llevó a cabo una estimulación extremadamente simple, la aplicación de un chorro de aire de 100 ms de



duración a una vibrisa, con un protocolo de estimulación de 50 pulsos a frecuencia de 1 Hz.

Una vez transformadas las respuestas grabadas en una sucesión temporal de eventos, se procedió a caracterizar la misma por medio de las siguientes variables:

- (i) Latencia inicial (FL), definida como el tiempo que transcurre entre la deflexión de la vibrisa y la primera respuesta neuronal correspondiente a la misma.
- (ii) Latencia para la aparición de la 2ª espiga (SL) a dicha estimulación.
- (iii) Número de espigas (NS), evocadas por cada neurona en cada estimulación.
- (iv) RR (Response Rate) o tasa de respuesta, para cuantificar la efectividad del estímulo frente a la respuesta neuronal de cada neurona respecto de los estímulos aplicados como la proporción de estímulos que evocaron una respuesta medible frente al total de estímulos aplicados, variando entre 0 (la neurona no responde a ningún estímulo) y 1 (la neurona responde frente a todos los estímulos).
- (v) RR máxima o proporción de neuronas de ambos núcleos que siempre emitieron respuesta a la estimulación (RR=1).

### **3.6.2. Caracterización de patrones dinámicos.**

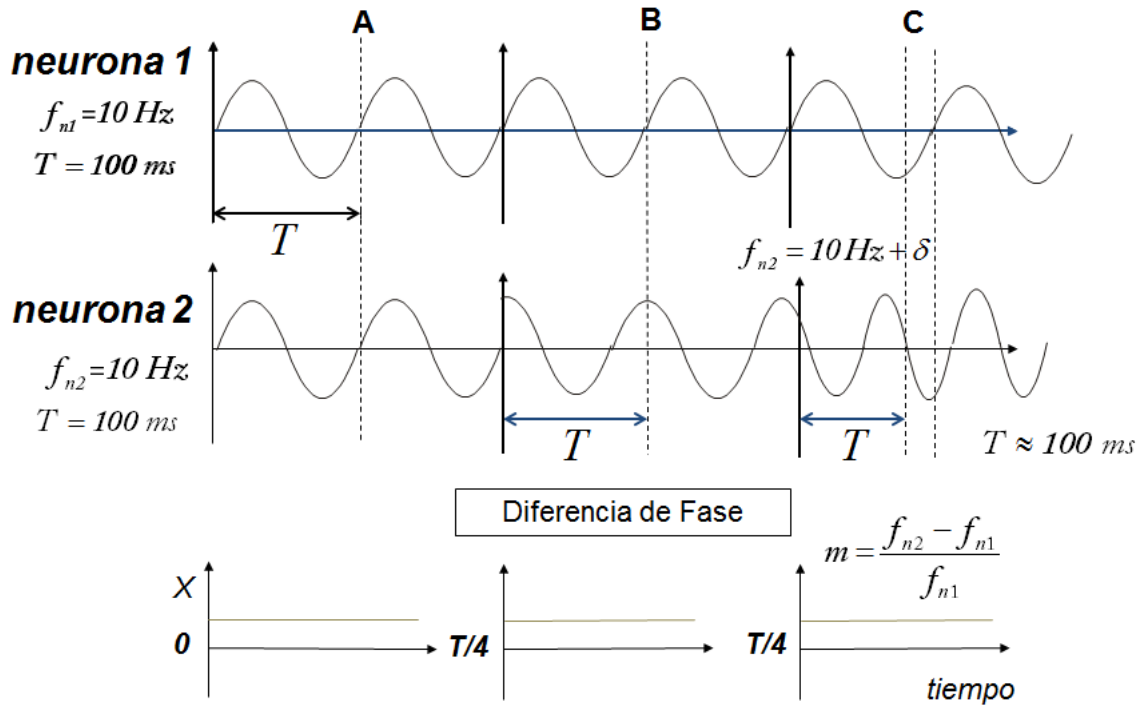
Para caracterizar la ritmicidad en los núcleos estudiados se llevó a cabo un protocolo de estimulación que consistió en la aplicación de 50 pulsos a una frecuencia de 1Hz, con una duración entre 10 y 100 ms. a Intervalos de 60-120 s. registrando la actividad espontánea entre las secuencias de estímulos. Este protocolo se repitió 2 – 3 veces.

Para caracterizar los patrones dinámicos neuronales se procedió al estudio de diferentes aspectos de la actividad rítmica tales como:

- (i) la frecuencia o periodo de la oscilación, marcada por el grado de correlación entre el período de aparición de los potenciales de acción y las oscilaciones subumbrales, lo que indica la proporción a la que esta actividad oscilatoria modula la frecuencia de disparo,

(ii) la capacidad o poder de sincronización, medible por la diferencia de fase en la oscilación en un tiempo determinado,

(iii) la profundidad de modulación o el control ejercido sobre la amplitud de esta actividad oscilatoria, calculado como la relación entre el valor máximo de la señal y el promedio de dicha señal durante un determinado espacio de tiempo.



**Figura 10.** Se observa en paralelo la actividad oscilatoria simultánea de dos neuronas. El periodo,  $T$ , de la frecuencia de oscilación,  $f$ , indica que estas neuronas responden al mismo tiempo. En A, el desfase entre la frecuencia de cada neurona es cero, por tanto existe una alta sincronización entre la respuesta de ambas. En B, se muestra un pequeño desfase, y en C, este desfase de  $T/4$  se va incrementando incluso marcando un decaimiento en el periodo de oscilación, lo que denota una menor potencia de sincronización.

Se registró la actividad multi-unitaria y de segundas neuronas mediante un discriminador de amplitud/tiempo cuando se encontraron espigas aisladas fuera de línea. De esta manera se aislaron crestas de espigas a partir de un umbral que tomó como referencia un valor de por lo menos tres veces el nivel de ruido de la señal registrada, clasificando y agrupando las espigas mediante un procedimiento basado en el análisis de datos volcado a componentes principales. Finalmente las crestas de las espigas fueron convertidas en procesos discretos o eventos. Todas las neuronas consideradas en este estudio mostraron una clara respuesta a la estimulación.

A partir de ACHs se calculó la frecuencia de oscilación, definiéndola como la inversa del retardo temporal entre las espigas del primer y el segundo ciclo observado en el ACH. También se calculó la profundidad de modulación, definida como la altura o amplitud máxima del primer ciclo del ACH dividida por la media del mismo. Valores altos del coeficiente que cuantifica la profundidad de modulación conllevan una amplitud mayor de la señal con respecto al promedio de la misma y por tanto una mayor profundidad de modulación.

Para estimar el poder de sincronización se calculó el coeficiente de variación (CV) de los ISI. Valores bajos del coeficiente utilizado para valorar el poder de sincronización implican que el desfase entre las espigas es pequeño y por tanto existe una alta sincronización entre los diferentes ciclos de la señal.

### **3.6.3. Caracterización de la relación entre la posición de la vibrisa y la respuesta evocada en los núcleos del CST.**

Para caracterizar la relación entre la posición de la vibrisa y la respuesta evocada en los núcleos estudiados se llevó a cabo el protocolo mediante estimulación de la vibrisa principal de manera sistemática con 50 pulsos de 100 ms a frecuencia de 0.5 Hz, registrando la actividad espontánea 60 segundos antes y después de la estimulación.

Para este estudio se llevó a cabo un muestreo sistemático de la actividad neuronal de los agregados neuronales correspondientes a las vibrisas de mayor tamaño (5 filas más dorsales y las 5 columnas más caudales) en ambos núcleos, PrV y SpVi. El tiempo de aparición del primer pico o espiga (es decir, la latencia) junto con el primer intervalo inter-espiga (ISI) es más que suficiente para que surja algún tipo de procesamiento inicial. Esta manifestación de las espigas juega con una componente aleatoria, por lo que el mismo estímulo provocará respuestas azarosas distribuidas de acuerdo con una función de densidad de probabilidad determinada. En este esquema estocástico la fiabilidad y robustez de la estrategia de codificación dependerá de la variabilidad de las respuestas neuronales, es decir, de la estabilidad de aparición de las espigas en el tiempo.

Por esta razón se establecieron cuatro variables de la respuesta para caracterizar los patrones de cada espiga evocada por la estimulación de la vibrisa, el

tiempo promedio de aparición a la primera espiga o latencia media (FL) y su desviación estándar (DL), y el intervalo temporal promedio entre las dos primeras espigas (MI) y su desviación estándar (DI).

Mediante un análisis de regresión lineal se analizó la dependencia de las variables respuesta con respecto a la localización de la vibrissa estimulada (columna, C y / o fila, R) para ambos núcleos, PrV y SpVi. Por lo tanto, cada variable de respuesta  $X$  estaba relacionada con la posición de los bigotes por:

$$X = \beta_0 + \beta_1 R + \beta_2 C + \varepsilon_x \quad 4.2.2.1.$$

donde R y C son números naturales que indican la fila (1 la más dorsal, 5 la más ventral) y la columna (1 la más caudal, 5 la más rostral), respectivamente, que ocupa el bigote dentro de la matriz orofacial y  $\varepsilon_x$  es una variable normal con media 0 y desviación estándar  $\sigma_x$ . alternativamente:

$$\mu_x = \beta_0 + \beta_1 R + \beta_2 C \quad 4.2.2.2.$$

Estos análisis permitieron construir modelos matemáticos predictivos para determinar la importancia de cada factor, fila y columna, en el modelo, además de cuantificar la dependencia lineal de cada variable  $x$  de la posición del bigote por medio del coeficiente de determinación múltiple ( $r^2$ ). La inclusión de ambos factores R y C evita la presencia de confusión y ofrece información acerca de la correlación parcial de cada factor con  $X$ . Si un factor no fue estadísticamente significativo (p-valor > 0,05) se retiró del modelo a menos que su eliminación influya en el coeficiente de regresión del factor restante más de un 10% o/y el coeficiente de determinación ajustado por grados de libertad estimado disminuyese en más de un 10% de su valor con el factor. En primer lugar se contrastó la interacción entre los factores fila y columna. Como la interacción entre **R** (fila) y **C** (columna) no resultó significativa en ningún análisis, este término fue retirado de todos los modelos de regresión.

Para comparar los coeficientes de correlación entre los dos núcleos utilizamos el estadístico **Z** de Fisher, de manera que si  $r$  es una estimación de los coeficientes de correlación entonces el estadístico **Z**:

$$Z = \frac{1}{2} \text{Ln} \left( \frac{1+r}{1-r} \right) \quad 4.2.3.8.$$

Sigue una distribución normal,  $N \left( \frac{1}{2} \text{Ln} \left( \frac{1+\rho}{1-\rho} \right), \frac{1}{\sqrt{n-3}} \right)$  donde  $\rho$  es el coeficiente de correlación parcial o múltiple. Si tenemos dos muestras independientes  $n_1$  y  $n_2$  entonces:

$$\frac{\frac{1}{2} \text{Ln} \left( \frac{(1+r_1)(1-r_2)(1-\rho_1)(1+\rho_2)}{(1-r_1)(1+r_2)(1+\rho_1)(1-\rho_2)} \right)}{\sqrt{\frac{1}{n_1-3} + \frac{1}{n_2-3}}} \quad 4.2.3.9$$

Sigue una distribución normal normalizada, lo que permite probar la igualdad de ambos coeficientes de correlación. Siempre se han utilizado ambos factores, **R** y **C**, para comparar correlaciones múltiples sin considerar su importancia para homogeneizar las comparaciones.

A través de los modelos de regresión se desarrolló un modelo bayesiano para predecir la vibrisa estimulada a partir de los valores de las variables obtenidos.

### ***a) Evaluación del modelo Bayesiano.***

Se estudió el desarrollo de modelo bayesiano evaluando su tasa de precisión e incertidumbre por medio del índice de certeza de probabilidad a posteriori (*PPCI*). Desarrollando estimaciones métricas de dispersión de la distribución de probabilidad posterior por estar basadas en la teoría de información.

Como se indicó anteriormente, para un conjunto de valores de entrada el modelo obtiene la probabilidad de que cada bigote sea estimulado  $w_{rc}$ , obteniendo  $N = n_r \times n_c$ , los posibles estados de salida  $O_{ij}, i=1-R, \dots, n_r-R, j=1-C, \dots, n_c-C$ , donde la

salida  $O_{00}$  denota el bigote estimulado  $w_{rc}$ , sí calculamos la probabilidad para el estado  $O_{ij}$ ,  $PPCI$  se calcula como:

$$PPCI = 1 - \frac{-\sum_{i=1-R}^{n_r-R} \sum_{j=1-C}^{n_c-C} p_{i,j} L}{Ln(N)}, \quad L = \begin{cases} Ln(p_{i,j}), & p_{i,j} > 0 \\ 0, & p_{i,j} = 0 \end{cases} \quad 4.2.5.21.$$

Los valores  $PPCI$  pueden moverse entre un rango de 0 y 1, por tanto los valores altos resultantes de los modelos denotan mayor certeza en la predicción. La probabilidad de cada resultado posible  $p_{i,j}$ , fue estimada mediante la simulación de Monte Carlo.

También se estudió la tasa de precisión del modelo como la proporción de éxito de las simulaciones, es decir, la proporción de las simulaciones que el bigote seleccionado concordó con la vibrisa real estimulada, creando dos niveles de precisión: restringido a la vibrisa estimulada (exactitud restringida o **PR**) o de entorno cerrado a la columna o fila de la vibrisa principal o CR central (precisión de extensión o **PE**).

El rendimiento siempre se estudió en los modelos finales y completos para determinar el impacto de factores no significativos en los resultados. Las simulaciones se llevaron a cabo en lenguaje de script Matlab ©.

### 3.6.4. Caracterización de la modulación periférica de la respuesta evocada por estimulación del centro del campo receptivo en cada vía.

Para abordar el estudio de cómo se ve afectada la respuesta evocada por estimulación de la vibrisa principal, PW, por el movimiento de otra vibrisa, pertenezca ésta o no al campo receptivo de la neurona registrada, se tomaron los valores (a partir de 250 registros de 60 neuronas, 29 en PrV y 31 en SpVi) de las variables respuesta calcadas en el primer apartado: latencia inicial (FL), definida como el tiempo que

transcurre entre la deflexión de la vibrisa y la primera respuesta neuronal correspondiente a la misma; latencia para la aparición de la 2ª espiga (SL) a dicha estimulación, además del número de espigas evocadas por neurona a cada estimulación (NS). La efectividad del estímulo frente a la respuesta neuronal se cuantificó mediante la tasa de respuesta (Response Rate or RR) de cada neurona respecto de los estímulos aplicados como la proporción de estímulos que evocaron una respuesta medible frente al total de estímulos aplicados, variando entre 0 (la neurona no responde a ningún estímulo) y 1 (la neurona responde frente a todos los estímulos), utilizando para el estudio de las posibles diferencias la prueba t de Student. Además también se cuantificó la proporción de neuronas en ambos núcleos que alcanzaron la tasa máxima de respuesta ( $RR=1$ ), siempre que el valor de la  $RR=1$ , con el test de la Z.

A continuación se repitió el mismo estudio para la estimulación conjunta la vibrisa principal, PW y cada una de las vibrisas más adyacentes, AWs (87 registros en PrV y 95 registros en SpVi) y se compararon las variables de respuesta en ambos casos y entre los dos núcleos para determinar el posible efecto de esta estimulación conjunta y las posibles diferencias de estos efectos entre los dos núcleos.

También se repitió este mismo análisis para la estimulación conjunta la vibrisa principal y una vibrisa lejana (53 registros de 53 neuronas diferentes; 25 en PrV y 28 en SpVi).

#### ***a) Búsqueda de efectos derivados de la estimulación de la vibrisa adyacente y la lejana sobre la respuesta evocada por la vibrisa principal al ser también estimulada.***

Para remarcar claramente el efecto resultante de la estimulación simultánea de cada una de las vibrisas más adyacentes y la vibrisa principal, en cada núcleo, se procedió a la sustracción de los promedios de los valores respuesta evocados por la citada estimulación, de los valores mostrados por las respuestas evocadas de la vibrisa principal estimulada en solitario. Por lo tanto se calculó un valor que dependía del efecto provocado por la vibrisa en cada una de las variables, el cual aumentaba/disminuía de forma promediada según el efecto dominante resultante. Dicho valor podía mostrarse como positivo o negativo en promedio, lo que evidenciaba un efecto determinado, cuando este valor se mostró como cero o el promedio no se

identificó con ningún efecto se le catalogó “sin efecto”. Por lo tanto los efectos se calificaron como:

- i) excitador (**E**), cuando la estimulación de la vibrisa adyacente produce un incremento del número de respuestas evocadas o un descenso de la latencia (tanto de FL como de SL).
- ii) inhibidor (**I**), si la estimulación de la vibrisa adyacente provocaba un descenso en el número de espigas evocadas por la estimulación de la vibrisa principal o un incremento de la latencia.
- iii) sin efecto (**N**), cuando no se evidenciaban cambios en las variables de respuesta.

Para determinar el tipo de efecto en cada caso en primer lugar se comparó mediante el análisis estadístico ANOVA la variable respuesta correspondiente al estimular la vibrisa principal con los valores de esta variable obtenidos al estimular simultáneamente las vibrisas más adyacentes. En caso de obtenerse un p-valor menor de 0.05, se realizaron los pertinentes contrastes a posteriori (LSD de Fisher) entre cada estimulación PW+AW con el de la vibrisa principal, PW. Las comparaciones que no resultaron significativas llevaron a clasificar el efecto de la vibrisa adyacente sobre la variable de respuesta como **N**. En el caso que la comparación resultase significativa, el efecto se clasificó como **E** o **I** en función de los criterios expuestos anteriormente.

Este mismo análisis se llevó a cabo para remarcar la posible acción de una vibrisa lejana, con los valores evocados por las respuestas a la estimulación simultánea de la vibrisa principal y la vibrisa lejana, para analizar la posible acción del CR limítrofe en el CR central.

El efecto mostrado por la proporción de vibrisas adyacentes podía evidenciar la dependencia, o no dependencia de cada núcleo y su variable respuesta, para lo cual se procedió a realizar las pruebas de independencia Chi-cuadrado. También se llevaron a cabo con las vibrisas lejanas.



### ***b) Caracterización de la heterogeneidad de efectos del CR periférico y limítrofe sobre las variables estudiadas.***

Para comprobar si una misma vibrisa adyacente podía manifestar sobre cada una de las tres variables respuesta diferentes efectos, se agruparon éstos de manera global en tres comportamientos:

- Homogéneo: Cuando las tres variables estudiadas evidenciaron el mismo efecto de los tres posibles, por ejemplo: FL excitador, SL excitador y NS excitador.

- Coherente: Cuando en una o dos de las variables aparece el mismo efecto y en el resto no se evidencia efecto alguno tras la estimulación de la vibrisa adyacente. Por ejemplo: FL excitatorio, SL excitatorio y NS sin efecto; o FL excitatorio, SL sin efecto y NS sin efecto.

- Antagónico: Por el contrario si los efectos fueron distintos o contrarios en al menos dos de las variables como la combinación excitatorio en dos variables e inhibitorio en una (FL excitatorio, SL inhibitorio, NS excitatorio) o por el contrario inhibitorio en dos y excitatorio en una de las variables (FL excitatorio, SL inhibitorio, NS inhibitorio).

Las respuestas obtenidas al estimular la PW se compararon con las obtenidas al estimular AW y también la estimulación de la PW junto con AW al unísono, para determinar el efecto de estimular la periferia del campo receptivo sobre la respuesta evocada por la vibrisa principal.

Para determinar si había diferencias en las variables respuesta estudiadas entre la estimulación de la vibrisa principal y las diferentes adyacentes, llevamos a cabo un análisis de la varianza (ANOVA) seguido, en caso de encontrar diferencias significativas, de los correspondientes contrastes a posteriori (LSD de Fisher) con el fin de determinar qué AW presentaba diferencias respecto a la PW. Para ello empleamos el programa statgrafics utilizando un nivel de significación  $p < 0.05$ , mediante la *t* de Student y en caso de comparar proporciones, se hizo uso de la prueba Z.

El mismo análisis se llevó a cabo para el estudio de la posible influencia de la DW.

### 3.6.5. Estudio del efecto de la posición en la estimulación periférica de la vibrisa adyacente y la vibrisa lejana con respecto a la respuesta evocada de la vibrisa principal por estimulación simultánea.

La búsqueda de posibles relaciones entre el efecto que pudiera tener una vibrisa adyacente sobre la respuesta evocada por la vibrisa principal y la posición que ocupa dicha vibrisa adyacente, dio origen a la exploración de la posible influencia de la posición del bigote en el efecto dado por la respuesta evocada de la vibrisa principal, a través del cálculo de la regresión lineal múltiple, donde las diferencias entre la latencia inicial (FL), la segunda latencia (SL) o el número de espigas evocadas (NS) eran variables dependientes de la columna, la fila o el efecto (es decir excitatorio o inhibitorio) de la respuesta evocada por la vibrisa principal, convirtiéndose éstas en factores de predicción. En este caso en vez de valores reales de fila y columna usamos los valores relativos (fila relativa a una posición de la columna,  $rR$  y  $rC$  respectivamente) tomando como referencia la posición de la vibrisa principal o el valor relativo absoluto como una medida de la distancia a la vibrisa principal ( $dR$ , distancia en la dimensión de la fila, distancia  $dC$  en la dimensión de la columna). Además para valorar el efecto (excitatorio, inhibitorio o ningún efecto) en la respuesta da la vibrisa principal también se llevó a cabo un análisis de regresión logística.

Si los valores obtenidos de la respuesta por estimulación simultánea de una vibrisa periférica y el CR central mostraran una correlación significativa, se debería incluir el valor de la variable resultante por estimulación de la vibrisa principal en todos los análisis de regresión. Si fuera así los modelos de regresión múltiple serían:

$$\mu_y = \beta_0 + \beta_1 rR + \beta_2 rC + X \quad 3.6.5.1$$

En el caso de las distancias relativas y:

$$\mu_y = \beta_0 + \beta_1 dR + \beta_2 dC + X \quad 3.6.5.2$$

También se buscó una relación entre la posición del bigote y la probabilidad de ejercer cierta modulación en la respuesta da la vibrisa principal (es decir excitatoria, inhibitoria o ningún efecto) mediante regresión logística. Primero se probó la posible relación entre la posición del bigote y la ausencia de efecto y después la posible

relación entre la posición del bigote y la probabilidad de que éste ejerciera un efecto inhibitor o excitador. Se incluyó en todos los casos la variable dependiente al correspondiente comportamiento para evitar su posible efecto como factor de confusión. En todos los casos, la función logística adecuada se ajustó a los datos (valores de  $p < 0.05$ , chi-cuadrado como bondad de prueba de ajuste).

Todos los resultados se representan como media  $\pm$  desviación estándar de la media (SD). Las comparaciones estadísticas se realizaron utilizando el software Statgraphics Centurion XVII y Matlab ©. En cada caso se indicó el test estadístico utilizado para analizar los datos, fijando el nivel significativo ( $\alpha$ ) en  $p < 0.05$ .

## **IV. RESULTADOS**

---



#### **4.1. DIFERENCIACIÓN DEL PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN SOMATOSENSORIAL A NIVEL DEL TRONCO DEL ENCÉFALO.**

Como ya se comentó en la introducción, la información proveniente de las vibrisas llega a la corteza somatosensorial a través de dos vías paralelas, lemniscal y paralemniscal, que se originan a nivel del tronco del encéfalo en el núcleo sensorial principal (PrV) y en la región interpolar del núcleo espinal (SpVi) del Complejo Sensorial del Trigémino respectivamente. Si ambas vías procesan y transmiten diferentes aspectos complementarios de la información somatosensorial y los núcleos del CST juegan un papel activo en dicho procesamiento diferencial, la actividad de las neuronas de ambos núcleos debe presentar diferencias, tanto en reposo (esto es, en ausencia de estimulación sensorial) como durante la estimulación de los bigotes.

A lo largo de este apartado se caracterizarán distintos aspectos de dicha actividad neuronal, poniendo en evidencia que existen notables diferencias en la neurofisiología de las neuronas de PrV y SpVi, tanto en reposo como bajo estimulación de las vibrisas.

#### **4.1.1. Diferencias en la actividad básica neuronal de las neuronas de PrV y SpVi ante una estimulación.**

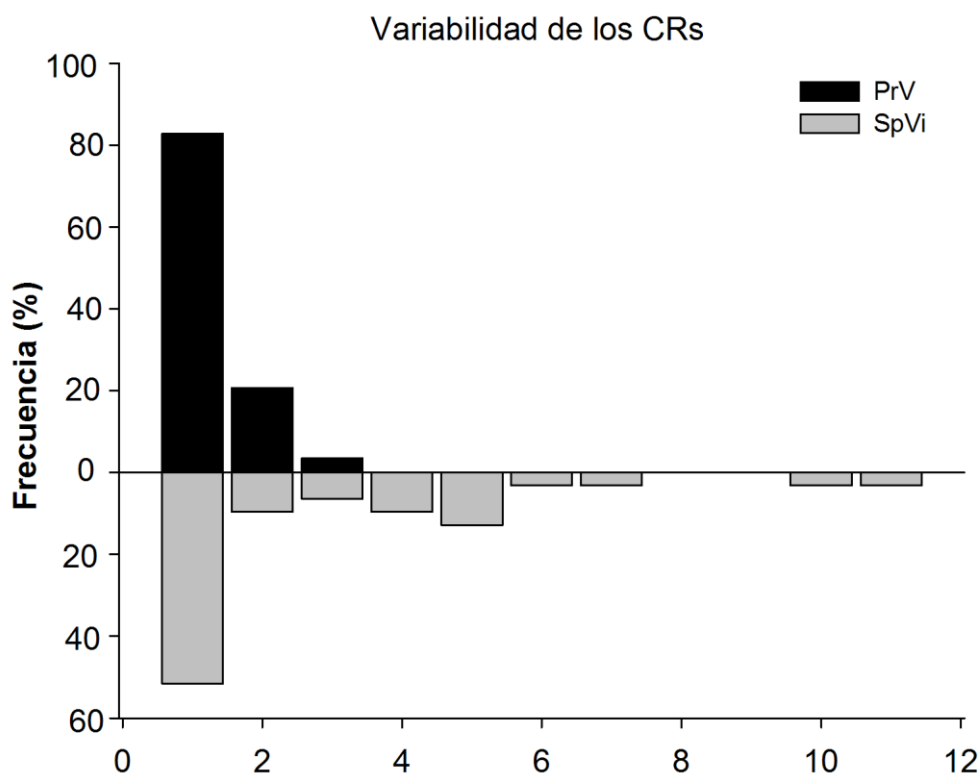
Ante una estimulación extremadamente simple, como es la aplicación de un chorro de aire de 100 ms de duración a una vibrisa, se encuentran diferencias evidentes en la actividad evocada por dicha estimulación en las neuronas de PrV y SpVi. En los siguientes apartados se analizarán diferentes parámetros de esta actividad neuronal evocada, comparándolos entre ambos núcleos.

##### ***a) Conformación de los campos receptivos (CRs).***

Clásicamente el campo receptivo (CR) de cada una de estas neuronas se ha definido como aquellas vibrisas capaces de evocar en ellas una respuesta, en forma de una secuencia de potenciales de acción. Generalmente estos CRs están formados por un centro, la vibrisa que evoca la respuesta mayor, esto es, la que es capaz de evocar un mayor número de espigas en la neurona, y una periferia conformada por las vibrisas que, evocando una respuesta en la neurona, es cuantitativamente menor que la evocada por el centro del CR.

De este modo, en primer lugar se caracterizó el CR de cada neurona registrada por medio de la estimulación manual de las vibrisas. Una vez circunscritas las vibrisas que conforman dicho CR se estimuló cada una de ellas mediante un chorro de aire para definir el centro y la periferia del CR.

Los CRs de las neuronas de PrV fueron típicamente más pequeños que los de las neuronas de SpVi. En concreto, los CRs de PrV tienen un tamaño promedio de  $1.24 \pm 0.57$  vibrisas por las  $2.19 \pm 1.30$  que conforman el CR promedio de SpVi ( $p = 0.0006$ , t de Student,  $n=29$  y  $n=31$  respectivamente). Además de la diferencia en tamaño, también se observaron diferencias en la variabilidad del número de vibrisas que conforman dichos CRs ( $p=0.00004$ , prueba f). Los CRs de PrV suelen tener el mismo tamaño (típicamente una única vibrisa, el 82.76%, de los CRs, 24 de 29) mientras que los formados en SpVi muestran mucha variabilidad en el número de vibrisas, encontrando CRs entre 1 y 11 vibrisas. De hecho, el 58.06% (18 de 31) de los CRs de SpVi están formados por más de una vibrisa.



**Figura 11.** Proporción de registros que responden a un determinado número de vibrissas en PrV y SpVi. Se observa la variabilidad de vibrissas que abarcan los CRs de cada núcleo. En PrV la mayoría de las neuronas que se registraron respondían a la estimulación de una sola vibrissa y el máximo de vibrissas estimuladas que respondieron a la misma neurona fueron 3. Sin embargo en SpVi la variabilidad fue mucho mayor pues los CRs de las neuronas registradas abarcaron entre 1 y 11 vibrissas.

### ***b) Efectividad de la estimulación sobre una vibrissa.***

La efectividad, podemos definirla como la cantidad de estímulos certeros que provocaron una respuesta neuronal medible evocada por las neuronas registradas tras la estimulación de las vibrissas.

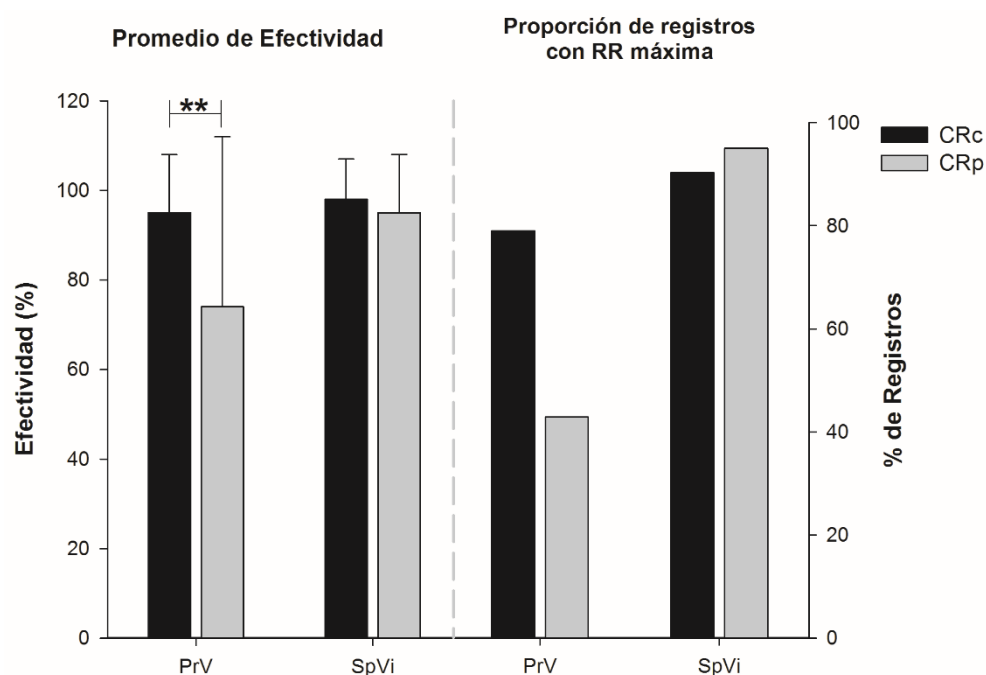
La efectividad del estímulo frente a la respuesta neuronal se cuantificó mediante la tasa de respuesta (Response Rate o RR) de cada neurona, o proporción de estímulos que evocaron una respuesta medible frente al total de estímulos aplicados. El valor que podía tomar esta tasa variaba entre 0 (la neurona no responde a ningún



estímulo) y la unidad (la neurona responde frente a todos los estímulos). Además también se cuantificó la proporción de neuronas que alcanzaron la tasa máxima de respuesta ( $RR=1$ , siempre), cuando todos los estímulos provocaron una respuesta clara en la neurona registrada.

El efecto de la estimulación sobre el centro del campo receptivo, mostró una tasa de respuesta neuronal media  $RR$  de  $0.95 \pm 0.13$  ( $n=29$ ) en PrV, destacando que el 79.31% alcanzó la  $RR$  máxima ( $RR=1$ ). Las neuronas registradas en SpVi presentaron una  $RR$  media de  $0.98 \pm 0.09$  ( $n=31$ ), alcanzando la  $RR$  máxima el 90.32%. No se evidenciaron diferencias significativas entre la  $RR$  media de la respuesta evocada en cada uno de los núcleos ( $p = 0.45$ ,  $t$  de Student) ni en la proporción de neuronas con  $RR$  máxima ( $p=0.23$ , test de la  $Z$ ) al estimular el centro del CR.

También se comparó la efectividad de la estimulación de las vibrisas de la periferia. En PrV la estimulación periférica fue menos efectiva que la estimulación de la vibrisa que ocupa el centro del CR ( $0.74 \pm 0.38$ ,  $n=7$ ,  $p=0.017$ ,  $t$  de Student). En cambio, en SpVi la efectividad de la estimulación periférica fue similar a la que mostró la del centro del CR ( $0.95 \pm 0.13$ ,  $n=37$ ,  $p=0.28$ ,  $t$  de Student). Este descenso en la efectividad de la estimulación en PrV al trasladarnos a la periferia del CR provoca que la efectividad periférica sea mayor en SpVi, por tener una diferencia sutil con respecto al CR central ( $p=0.009$ ,  $t$  de Student). Aunque en ambos núcleos se observó un descenso notable de la proporción de vibrisas con  $RR$  máxima, no fue suficiente como para encontrar diferencias significativas ni entre núcleos, ni comparando centro y periferia dentro del mismo núcleo. Posiblemente esto se deba al bajo número de vibrisas periféricas encontradas. En concreto, en PrV se encontraron 3 vibrisas periféricas con  $RR$  máxima (42.86%) y en SpVi 28 (75.68%).



**Figura 12.** Efectividad frente a la estimulación medida a través de la tasa de respuesta RR, en la gráfica de la izquierda y la tasa de respuesta máxima  $RR=1$ , a la derecha, en las neuronas de los núcleos PrV y SpVi, tanto para el CR central, como para el CR periférico. Solo mostró diferencias significativas la tasa de respuesta entre en CR central vs CR periférico en el núcleo PrV con un  $**p$  valor de 0.0017.

### c) Latencias de respuesta por estimulación sobre una vibrisa.

El tiempo que transcurre entre la deflexión de la vibrisa y la primera respuesta neuronal evocada se define como latencia inicial FL, siendo un indicador de la velocidad de respuesta del sistema nervioso ante un estímulo del medio externo. Además la variabilidad entre los tiempos de respuesta resultantes por estimulación tienen relación directa con la codificación y con el procesamiento de la información y pueden evidenciar comportamientos neuronales adaptativos, rápidos o lentos, así como excitatorios e inhibitorios. También contemplamos el tiempo de aparición de la segunda espiga SL, a dicha estimulación, como una variable que nos permita acotar dichos comportamientos.

La estimulación de la vibrisa principal o del CR central, evoca una primera espiga en PrV, con una latencia inicial media de  $13.04 \pm 3.38$  ms ( $n=29$ ) mientras que la segunda espiga aparece a los  $19.12 \pm 6.72$  ms de media ( $n=27$ ). En cambio, en SpVi esta latencia inicial reduce su tiempo de aparición significativamente ( $10.97 \pm 3.01$  ms,

$n=31$ ,  $p=0.015$ ,  $t$  de Student) mientras que la aparición de la segunda espiga no muestra diferencias significativas con respecto a PrV ( $16.21 \pm 7.50$  ms,  $n=31$  para SL,  $p=0.13$ ,  $t$  de Student).

**Tabla 1.** Valores promedio y desviación estándar de FL y SL en PrV y SpVi, para el Campo Receptivo central. Se expresa la comparación de los valores para ambos núcleos a través de  $p$ -valor.

CRc							
	PrV			SpVi			
	Media	SD	n	Media	SD	n	$p$ -valor
FL	13.04	3.38	29	10.97	3.01	31	0.015
SL	19.12	6.72	27	16.21	7.50	31	0.13

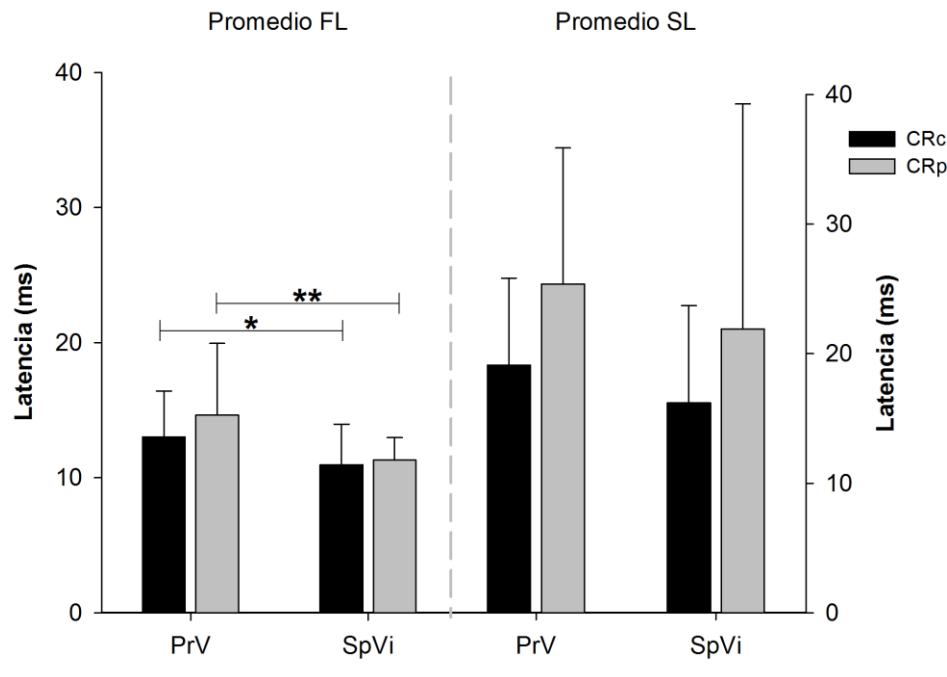
La estimulación del CR periférico que provocó una respuesta evocada en PrV mostró una latencia inicial media de  $14.65 \pm 5.30$  ms ( $n=7$ ) mientras que la segunda espiga surgió a los  $25.38 \pm 10.49$  ms de media ( $n=6$ ). En SpVi esta primera latencia se mostró más rápida y significativa ( $11.31 \pm 1.66$  ms,  $n=35$ ,  $p=0.0037$ ,  $t$  de Student) pero el tiempo de aparición de la segunda, a pesar de ser más corto no se mostró significativo ( $21.92 \pm 17.35$  ms,  $n=32$  para SL).

**Tabla 2.** Valores promedio y desviación estándar de FL y SL en PrV y SpVi, para el Campo Receptivo periférico. Se expresa la comparación entre núcleos a través del  $p$ -valor.

CRp							
	PrV			SpVi			
	Media	SD	n	Media	SD	n	$p$ -valor
FL	14.65	5.3	7	11.31	1.66	35	0.004
SL	25.38	10.49	6	21.92	17.35	32	0.69

Buscando comportamientos diferenciales de los CR, comparamos entonces los tiempos de aparición de las respuestas evocadas por estimulación del CR central contra los del CR periférico, pero no hubo diferencias significativas para ninguno de estos

tiempos en cada núcleo (PrV,  $14.66 \pm 5.31$  para FL con  $p=0.32$ , t de Student,  $n=7$ ;  $25.38 \pm 10.49$  para SL con  $p=0.072$ , t de Student,  $n=6$ ; SpVi,  $11.32 \pm 1.66$  para FL,  $p=0.51$ , t de Student,  $n=35$ ;  $21.92 \pm 17.36$  para SL,  $p=0.07$  t de Student,  $n=32$  ).



**Figura 13.** Tiempos de respuesta a la estimulación mostrados a través del promedio de las latencias FL y SL. Valores obtenidos por ambos núcleos, PrV y SpVi, por la estimulación del CR central y el CR periférico. Se observa en la gráfica de la izquierda las diferencias significativas mostrando el comportamiento diferencial de ambos núcleos tanto en el CR central, con un \* $p$  valor=0.015 para FL, como en el CR periférico para FL con un \*\* $p$  valor=0.003. No hubo diferencias significativas con respecto a SL.

**Tabla 3.** Valores promedio y desviación estándar de FL y SL entre el Campo Receptivo Central y el Campo Receptivo periférico en PrV. Se expresa la comparación entre CRs a través del  $p$  valor.

PrV							
	CRc			CRp			
	Media	SD	n	Media	SD	n	<i>p-valor</i>
FL	13.04	3.38	29	14.65	5.3	7	0.32
SL	19.12	6.72	27	25.38	10.49	6	0.072

**Tabla 4.** Valores promedio y desviación estándar de FL y SL entre el Campo Receptivo y el Campo Receptivo periférico en SpVi. Se expresa la comparación entre CRs a través del p valor.

SpVi							
	CRc			CRp			
	Media	SD	n	Media	SD	n	p-valor
FL	10.97	3.01	31	11.31	1.66	35	0.51
SL	16.21	7.5	31	21.92	17.35	32	0.07

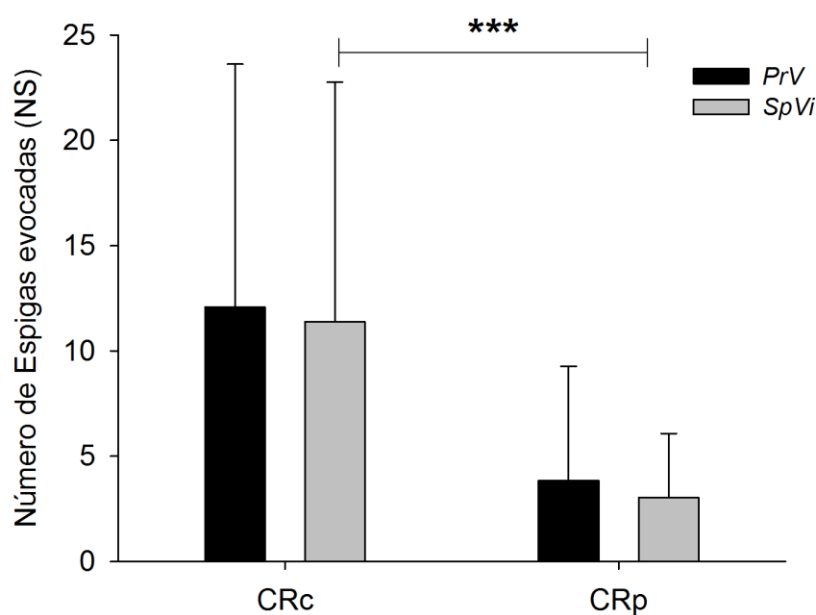
#### ***d) Número de respuestas evocadas por la estimulación de una vibrisa***

El número de espigas que evoca una vibrisa por su estimulación denota a primera vista el comportamiento de la neurona registrada, ya que el incremento o descenso de este número de respuestas está relacionado con la forma de codificación del procesamiento de la información.

El número medio de espigas (NS) que evoca PrV tras la estimulación del CR central, es de  $12.09 \pm 11.52$  ( $n=29$ ) valor muy similar al encontrado en SpVi ( $11.38 \pm 13.70$  espigas,  $n=31$ , para NS,  $p=0.83$ , t-test).

La estimulación del CR periférico en PrV evoca  $3.83 \pm 5.44$  espigas ( $n=7$ ), valor muy cercano al evocado en SpVi con  $3.04 \pm 2.75$  espigas,  $n=35$ , no mostrando diferencias significativas entre ambos núcleos (NS,  $p=0.28$ , t de Student).

Se buscó la diferencia entre el número de espigas evocado por la estimulación del CR central y el evocado por el CR periférico. Como podemos observar la reducción de respuestas evocadas por cada núcleo en la estimulación del CR periférico es semejante, casi cuatro veces menos que las que evoca la estimulación del CR central. Aun así, PrV, a pesar de generar una reducción similar, no mostró diferencias significativas (NS de  $3.83 \pm 5.44$  con  $p=0.075$ , t de Student,  $n=7$  para PrV), mientras que SpVi mostró una diferencia muy significativa, ( $3.04 \pm 2.76$ ,  $p=0.0004$ , t de Student,  $n=35$ ). Este desajuste significativo entre ellos podría estar sesgado por la pequeña muestra de vibrisas periféricas encontradas que evocaron respuesta en PrV, por lo que la aparente no significación es muy probable que se deba a una falta de potencia.



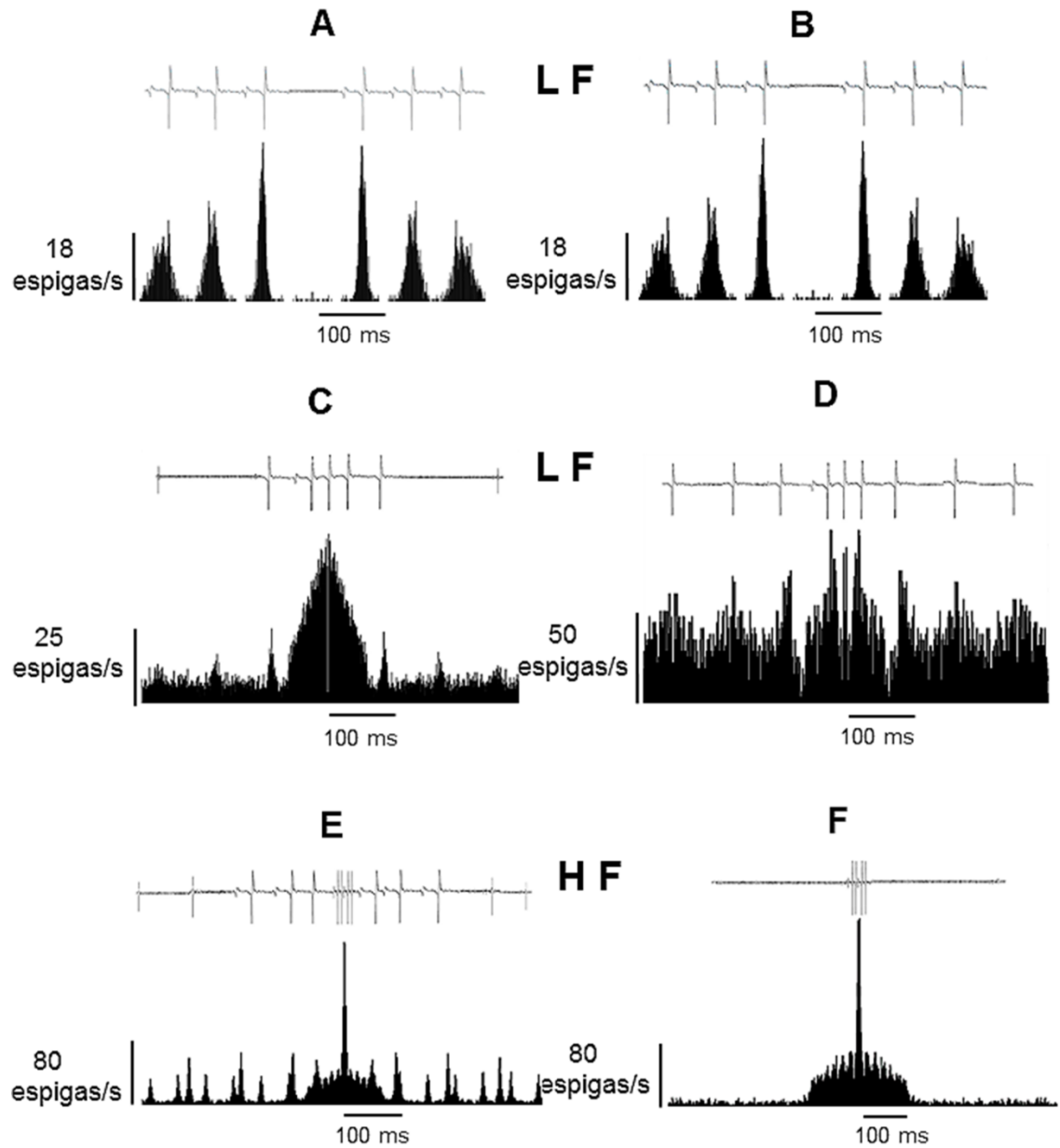
**Figura 14.** Diferencia del número de espigas evocadas en los CRs de cada núcleo, PrV y SpVi. Como se muestra gráficamente, el número de espigas evocadas en SpVi se mostró significativamente mayor en el campo receptivo central CRc, que en el periférico con un  $p$  valor  $>0.001$ . En cambio la diferencia mostrada en PrV no mostró significación, probablemente debido a una falta de potencia.

#### **4.1.2. Diferencias en los patrones dinámicos de la actividad neuronal en PrV y SpVi.**

Los procesos rítmicos u oscilatorios están ampliamente extendidos por el sistema nervioso central siendo uno de los mecanismos involucrados en el procesamiento de la información. Las oscilaciones sincronizadas podrían generarse como mecanismo modulador para dirigir la actividad selectiva hacia ciertas vías sensoriales.

Este apartado se refiere a la existencia de dichos procesos a nivel de la generación de potenciales de acción tanto en PrV como en SpVi, estudiándose diferentes aspectos de dicha actividad tales como la frecuencia o periodo de ritmicidad, la capacidad o poder de sincronización, medible por la diferencia de fase en esta actividad en un tiempo determinado y la profundidad de modulación o el control ejercido sobre la amplitud de esta actividad oscilatoria, calculado como la relación entre el valor máximo de la señal y el promedio de dicha señal durante un determinado espacio de tiempo. Como se explica en materiales y métodos, valores bajos del coeficiente utilizado para valorar el poder de sincronización implican que el desfase entre las espigas sea pequeño (alta sincronización de la señal) mientras que valores altos del coeficiente que cuantifica la profundidad de modulación conllevan una amplitud mayor de la señal con respecto al promedio de la misma (mayor profundidad de modulación).

En general los patrones de descarga rítmicos que aparecieron se clasificaron en dos grupos: oscilaciones de baja frecuencia (LF), entre 5 y 28 Hz, y oscilaciones de alta frecuencia (HF), entre 30 y 83 Hz. Los primeros aparecen en reposo (esto es, cuando la neurona no recibe una entrada sensorial directa) y suelen mantenerse durante la estimulación, mientras que los de alta frecuencia aparecen exclusivamente durante la estimulación sensorial.



**Figura 15.** Patrones de actividad rítmica neuronal manifestados en PrV y SpVi, mostrados a través de histogramas de correlación. En A se observa la oscilación neuronal manifestada en reposo de forma espontánea en baja frecuencia LF, en B esta misma actividad en reposo pero registrada en un animal sin corteza cerebral somatosensorial. En C se observa el patrón de ritmicidad en baja frecuencia LF bajo estimulación, en D se observa oscilación bajo estimulación en baja frecuencia pero en un animal decorticado. En E se muestra el patrón de oscilación en alta frecuencia HF bajo estimulación, en F se observa oscilación en alta frecuencia HF bajo estimulación pero a través de un registro de un animal decorticado.



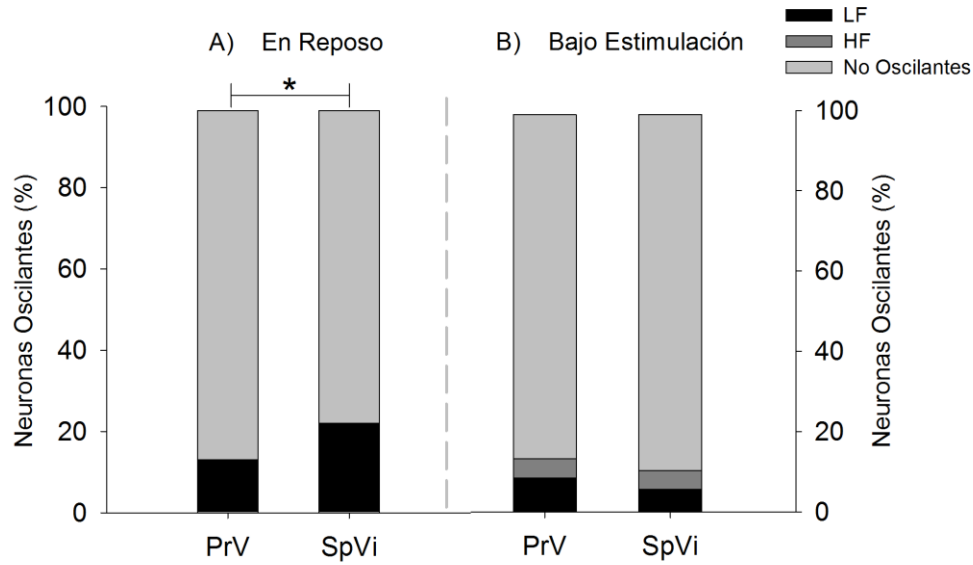
#### 4.1.2.1. Actividad oscilatoria de baja frecuencia.

En ausencia de estimulación, de manera espontánea, en muchas neuronas aparecen espigas a intervalos de tiempo fijos, abarcando un rango de frecuencias entre 5 y 28 Hz. La aparición de este comportamiento rítmico de baja frecuencia parece no depender de la estimulación de las vibrisas ya que se mantiene durante dicha estimulación; si bien es cierto que el movimiento de las vibrisas modula ciertos aspectos de dicho comportamiento rítmico. A continuación se caracteriza el comportamiento oscilatorio de baja frecuencia tanto en reposo como bajo estimulación de la vibrisa principal, comparándolos para establecer cómo la estimulación sensorial modula esta actividad rítmica.

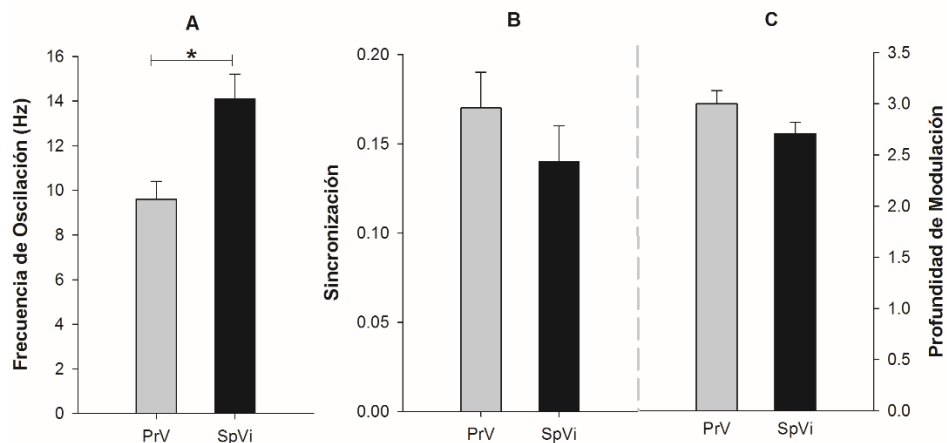
##### *a) En reposo.*

En este apartado hemos caracterizado las oscilaciones de las neuronas de PrV y SpVi que aparecen en reposo, es decir, en ausencia de una estimulación sensorial externa.

Como ya se ha comentado la actividad oscilatoria en estado basal o de reposo se manifiesta en baja frecuencia (entre 5 y 28 Hz). Este tipo de actividad oscilatoria apareció en 18 de 143 (13%) registros de PrV y en 23 de las 106 (22%) neuronas registradas en SpVi, con un porcentaje significativamente más alto en el segundo núcleo ( $p = 0.03$ , test de la Z, Fig 16). Además de ser más frecuentes las neuronas con actividad rítmica en SpVi, también sus frecuencias de oscilación fueron significativamente más altas, con un valor medio de  $14.10 \pm 1.10$  Hz contra  $9.60 \pm 0.80$  Hz en PrV ( $p < 0.001$ , prueba de Mann-Whitney, Fig. 16). Ambos núcleos manifestaron un alto grado de sincronización por mostrar un valor bajo en su coeficiente ( $0.17 \pm 0.02$  en PrV y  $0.14 \pm 0.02$  en SpVi) y alta profundidad de modulación ( $3.00 \pm 0.13$  en PrV y  $2.71 \pm 0.11$  en SpVi). Los coeficientes calculados resultantes se mostraron acordes a la acción ejercida entre ambos núcleos, no mostrando diferencias significativas entre ellos ( $p = 0.15$  para la sincronización y  $p = 0.1$  para la profundidad de modulación, prueba de Mann-Whitney en ambos casos, Fig. 17).



**Figura 16.** Porcentaje de neuronas Oscilantes. En A se observa el porcentaje de neuronas oscilantes y no oscilantes en estado de reposo, como puede distinguirse esta actividad oscilatoria en estado basal se manifiesta en baja frecuencia. SpVi mostró una diferencia significativa con respecto al porcentaje de neuronas oscilantes que se manifestaron en PrV, \* $p$ -valor < 0.05. En B, se observan los distintos porcentajes de neuronas oscilantes bajo estimulación, las cuales se manifestaron en baja frecuencia (LF), en alta frecuencia (HF) y no oscilantes.



**Figura 17.** En las gráficas se observan los parámetros de oscilación que se manifiestan en estado de reposo. La frecuencia de oscilación se presenta en baja frecuencia (LF), en los núcleos, PrV y SpVi. En A, se puede ver la diferencia significativa de frecuencia de oscilación manifestada por ambos núcleos, \* $p$  valor < 0.05. En B, se observa la alta sincronización y en C, la profundidad de modulación, parámetros que no mostraron diferencias significativas en ambos núcleos.

### ***b) Modulación del estímulo sobre la oscilación de baja frecuencia.***

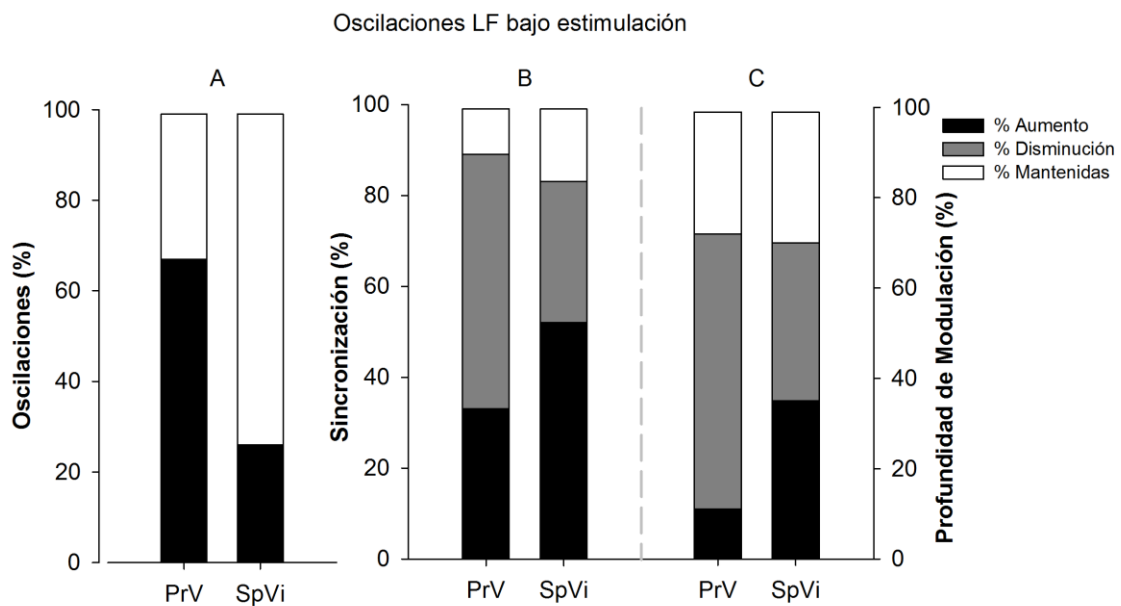
Una vez estudiados estos procesos oscilatorios que aparecen de manera espontánea en las neuronas de PrV y SpVi, vamos a estudiar el efecto que provoca una estimulación sensorial externa sobre estos procesos.

La estimulación sensorial periférica en los núcleos del CST aumentó la frecuencia de oscilación de las neuronas que ya oscilaban en reposo (Fig. 18). La frecuencia de oscilación media de las neuronas de PrV se incrementó significativamente (de  $9.60 \pm 0.80$  a  $10.60 \pm 1.10$  Hz,  $p = 0.04$ , prueba de Mann-Whitney, Fig. 18), pero apenas se modificó la de SpVi ( $14.10 \pm 1.10$  a  $14.20 \pm 1.30$  Hz,  $p = 0.64$ , prueba de Mann-Whitney, Fig. 18). Cuando se estudiaron los registros individualmente se observó que no en todos, la estimulación sensorial provocaba el mismo efecto, ambos núcleos mostraron disparidad de comportamientos en cuanto a la frecuencia de oscilación neuronal. De este modo el 67% de las neuronas de PrV (12 de 18) aumentaron su frecuencia de oscilación, mientras que solo el 26% de las neuronas de SpVi lo hicieron (6 de 23); persistiendo estos cambios entre 30 y 60s tras el final del tren de estimulación en los dos núcleos. Entre PrV y SpVi hubo diferencias significativas en el porcentaje de neuronas que cambiaron su frecuencia de oscilación ( $p = 0.01$ , prueba de independencia Chi-cuadrado, Fig. 18).

Los coeficientes calculados para valorar el comportamiento de la sincronización mostraron que ésta estuvo fuertemente afectada por la estimulación aplicada en las vibrisas, en ambos núcleos (89% de las neuronas de PrV y 83% de las de SpVi, Fig. 18), pero en direcciones opuestas: aumentando con fuerza la sincronización en el 33% de los registros de PrV (6 de 18) y en el 52% de los de SpVi (12 de 23), pero disminuyendo en el 56% para PrV (10 de 18) y en el 31% para SpVi (7 de 23). Por tanto la estimulación sensorial, a pesar de generar cambios en un porcentaje amplio de neuronas, puso de manifiesto que en promedio apenas modificó los valores referidos a la sincronización (de  $0.17 \pm 0.02$  a  $0.18 \pm 0.03$  en PrV,  $p = 0.9$  y de  $0.14 \pm 0.02$  a  $0.12 \pm 0.01$  en SpVi,  $p = 0.5$ , prueba de Mann-Whitney, Fig. 19)

El comportamiento manifestado por la profundidad de modulación generó cambios en el 72% de las neuronas del PrV (13 de 18) y en el 70% (16 de 23) de las neuronas del SpVi. En el PrV disminuyó en el 61% de los casos y aumentó en el 11% de ellos y en el SpVi aumentó en el 35% y disminuyó también el 35%. En la figura 19, se pueden observar estos cambios gráficamente. La disminución promedio de los valores de

modulación en PrV fue de  $3.00 \pm 0.13$  a  $2.35 \pm 0.17$ , mostrándose significativa ( $p=0.03$ , prueba de Mann-Whitney), en cambio en SpVi solo mostraron una leve variación de  $2.71 \pm 0.11$  a  $2.67 \pm 0.16$ , que no fue significativa ( $p = 0.95$ , prueba de Mann-Whitney, Fig. 9) debido posiblemente a que la proporción de neuronas en las que aumenta la profundidad de modulación es el mismo al de neuronas en las que se reduce, compensándose al promediar.



**Figura 18.** Porcentajes de oscilación de baja frecuencia (LF) manifestados bajo estimulación, registrados en los núcleos, PrV y SpVi. En A se observa el porcentaje de neuronas que aumentó su frecuencia de oscilación evidenciando diferencias significativas entre ambos núcleos, \* $p$  valor  $< 0.05$ . En B se observa el porcentaje de cambios en la sincronización, dispar para cada núcleo pero mantenida en promedio la alta sincronización y en C la profundidad de modulación que se observa semejante entre ambos estados en SpVi pero dispar en PrV, mostrándose significativa. Estos parámetros no mostraron diferencias significativas entre ambos núcleos.

#### 4.1.2.2. Actividad oscilatoria de alta frecuencia (HF).

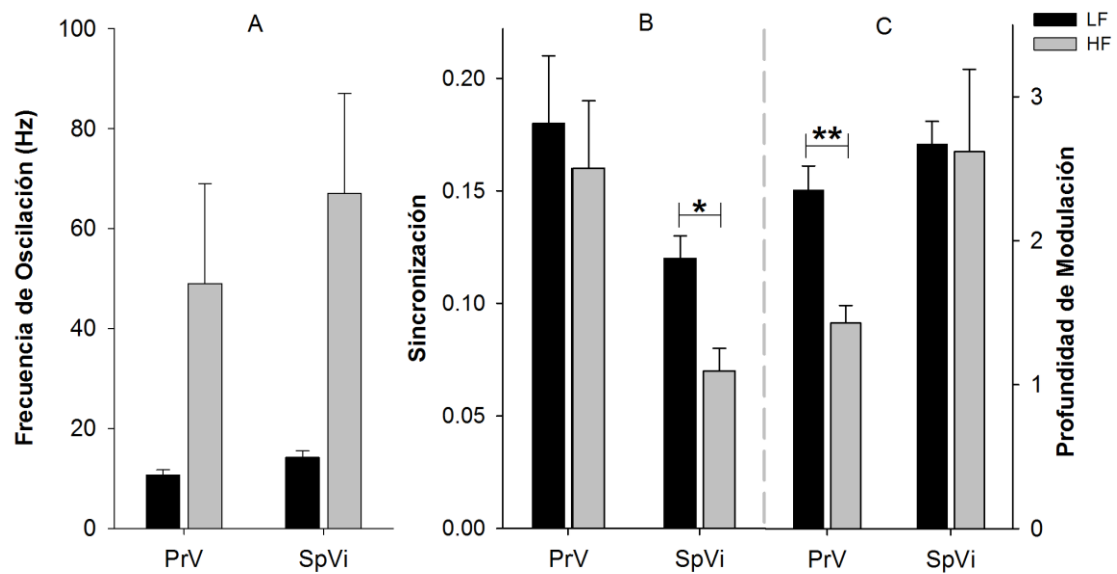
Las oscilaciones neuronales desencadenadas por estimulación táctil fueron todas de alta frecuencia y solo se evidenciaron en el 5% de los registros unitarios de cada núcleo, 7 registros en el caso de PrV y 5 registros en SpVi. En PrV la frecuencia de oscilación alcanzó los  $49 \pm 20$  Hz, (7 de 143) (Fig. 9). En el núcleo interpolar se mantuvo este comportamiento (5 de 106) alcanzando la frecuencia de oscilación los  $67 \pm 20$  Hz. En PrV las neuronas de alta frecuencia mostraron una sincronización similar a las de baja frecuencia:  $0.16 \pm 0.03$  entre las HF frente a los  $0.18 \pm 0.03$  entre las LF ( $p = 0.74$ , prueba de Mann-Whitney). Sin embargo en SpVi la sincronización de las oscilaciones HF fue significativamente mayor ( $0.07 \pm 0.01$ ) que las de las LF ( $0.12 \pm 0.01$ ,  $p = 0.03$ , prueba de Mann-Whitney, Fig.19). Lo contrario se observó en la profundidad de modulación, pues disminuyó significativamente en PrV ( $1.43 \pm 0.12$  las HF vs  $2.35 \pm 0.17$  las LF,  $p = 0.006$ , prueba de Mann-Whitney) y no mostró cambios en SpVi ( $2.62 \pm 0.57$  HF vs  $2.67 \pm 0.16$  LF,  $p = 0.86$ , prueba de Mann-Whitney, Fig. 19). Las oscilaciones activadas por los estímulos externos se encontraron en fase con el mismo, como revelaron los PSTHs y ACHs (Fig. 15).

**Tabla 5.** Valores promedio y desviación estándar en PrV de las frecuencias de oscilación, sincronización y profundidad de modulación para la actividad oscilatoria de alta y baja frecuencia. Se expresa el p valor.

<b>PrV</b>								
<b>Frecuencias</b>	<b>Oscilación Hz</b>		<b>Sincronización</b>			<b>Profundidad Modulación</b>		
	Media	SD	Media	SD	<i>p</i> -valor	Media	SD	<i>p</i> -valor
<b>Bajas</b>	10.60	1.10	0.18	0.03		2.35	0.17	
<b>Altas</b>	49	20	0.16	0.03	0.74	1.43	0.12	0.006

**Tabla 6.** Valores promedio y desviación estándar en SpVi de las frecuencias de oscilación, sincronización y profundidad de modulación para la actividad oscilatoria de alta y baja frecuencia. Se expresa el p valor.

<b>SpVi</b>								
<b>Frecuencias</b>	<b>Oscilación Hz</b>		<b>Sincronización</b>			<b>Profundidad Modulación</b>		
	Media	SD	Media	SD	<i>p</i> -valor	Media	SD	<i>p</i> -valor
<b>Bajas</b>	14.20	1.30	0.12	0.01		2.67	0.16	
<b>Altas</b>	67	20	0.07	0.01	0.03	2.62	0.57	0.86



**Figura 19.** Comparación de parámetros de oscilación de baja vs alta frecuencia bajo estimulación, registrados en los núcleos PrV y SpVi. En A se observa como la frecuencia de oscilación a bajas y altas frecuencias se manifestó diferente, en B se observa la sincronización que muestra cada núcleo con cada patrón de frecuencia, habiendo diferencias significativas entre la sincronización en SpVi de frecuencias bajas LF y altas frecuencias HF, \*p valor < 0.05. En C en cambio, la profundidad de modulación presenta diferencias significativas entre el distinto patrón de frecuencias en PrV, \*\*p valor < 0.001.

#### 4.1.2.3. Correlaciones rítmicas de la actividad de CTS.

Rara vez se observaron interacciones rítmicas entre las neuronas del CST. En PrV, se pudo extraer la señal de los picos de una segunda neurona oscilante en 6 de 25 registros unitarios y en otros 8 la actividad multiunitaria de células cercanas. Estos picos adicionales fueron rítmicos excepto en dos casos. Las correlaciones cruzadas entre los datos mostrados por las neuronas rítmicas, además de la actividad adicional obtenida desde el mismo electrodo, no evidenciaron que esta actividad fuera rítmica excepto en dos casos. En el SpVi, en 6 de los 28 registros unitarios cuya neurona fue oscilante, se logró extraer los picos de una segunda neurona, y en otros 10 más, se extrajo la actividad multiunitaria (57,1%). Los estímulos externos indujeron la sincronización de 2–3 células cercanas, respondiendo de manera estereotipada. La actividad multiunitaria registrada con el mismo electrodo junto con el cálculo de la correlación cruzada entre los datos de neuronas unitarias oscilantes, se mostró rítmica en 7 de los registros (Fig. 15).

La gran mayoría de los registros adquiridos presentaron patrones de modulación dependientes de la estimulación de la vibrisa, modulación que en más de la mitad de los mismos se mostró muy alta pero se manifestó de manera diferencial para cada núcleo (54% en PrV y 47% en SpVi):

(i) en PrV se observaron 4 neuronas oscilantes en reposo tras estimulación de la vibrisa principal pero no cuando se estimularon las vibrisas periféricas (31%), mientras que ninguna de las neuronas de SpVi mostró un comportamiento similar;

(ii) en 2 neuronas de PrV (15%) y 6 de SpVi (35%) se evidenció su oscilación únicamente bajo estimulación de la vibrisa principal;

(iii) dos de los registros de SpVi (12%) presentaron oscilación tanto bajo estimulación de la vibrisa principal como de las vibrisas periféricas, y solamente una neurona en SpVi respondió de esta manera a la estimulación de las vibrisas periféricas.

#### **4.1.2.4. Posible origen externo de la actividad rítmica.**

De cara a la fisiología de estos núcleos es interesante saber si la actividad rítmica observada es endógena o, por el contrario, viene impuesta por otras estructuras. Para determinar si la actividad rítmica observada era originada en la periferia, ya sea en las células del folículo o del ganglio, se llevaron a cabo dos pruebas experimentales diferentes: (i) se procedió a la adquisición de la actividad de las fibras del ganglio tanto en reposo como bajo estimulación de las vibrisas; (ii) se practicó el seccionamiento de las fibras periféricas entrantes del ganglio, y tras un periodo prudencial de adaptación (120 minutos) se procedió al registro de la actividad espontánea de los agregados celulares, tanto en PrV como SpVi. La actividad registrada en el ganglio sólo presentó oscilaciones rápidas (entre 62–310 Hz, en 74 registros adquiridos en cinco ratas) y siempre bajo estimulación de las vibrisas, estimulación que no provocó ninguna respuesta de las neuronas del CTS. Con las fibras cortadas registramos patrones de descarga rítmica diferentes tanto en PrV (15–28 Hz) como en SpVi (8–17 Hz), que no se alejaron de los valores iniciales registrados en cada núcleo (55 registros en dos animales), evidenciándose por tanto neuronas que oscilaron en reposo bajo estas condiciones experimentales en ambos núcleos. El bajo número de registros encontrados (3 en PrV y 4 en SpVi, oscilantes) no permitió llevar a cabo su caracterización. En cualquier caso, la existencia de estas neuronas y en la misma proporción y rango de frecuencia que mostraron los registros en los núcleos de animales intactos indica que los procesos oscilatorios no están impuestos por la actividad de la periferia.

Para comprobar si la actividad rítmica del complejo trigémino sensorial podría o no estar impuesta por estructuras cerebrales superiores, se realizaron registros adicionales tanto en PrV como SpVi tras una nueva intervención, la aspiración de la corteza sensoriomotora, pues la ausencia de entradas córtico-trigéminales evidenciaría su posible acción. Ejecutada esta operación, la actividad oscilatoria persistió en ambos núcleos, tanto en reposo como bajo estimulación de las vibrisas (Fig. 20). En el 20% de las neuronas registradas del PrV, en animales decorticados, se observó oscilación (de las cuales 12 oscilaron en reposo) y en el 35% de los de SpVi (oscilando en reposo 26). La caracterización de estas oscilaciones se llevará a cabo en el siguiente subapartado.



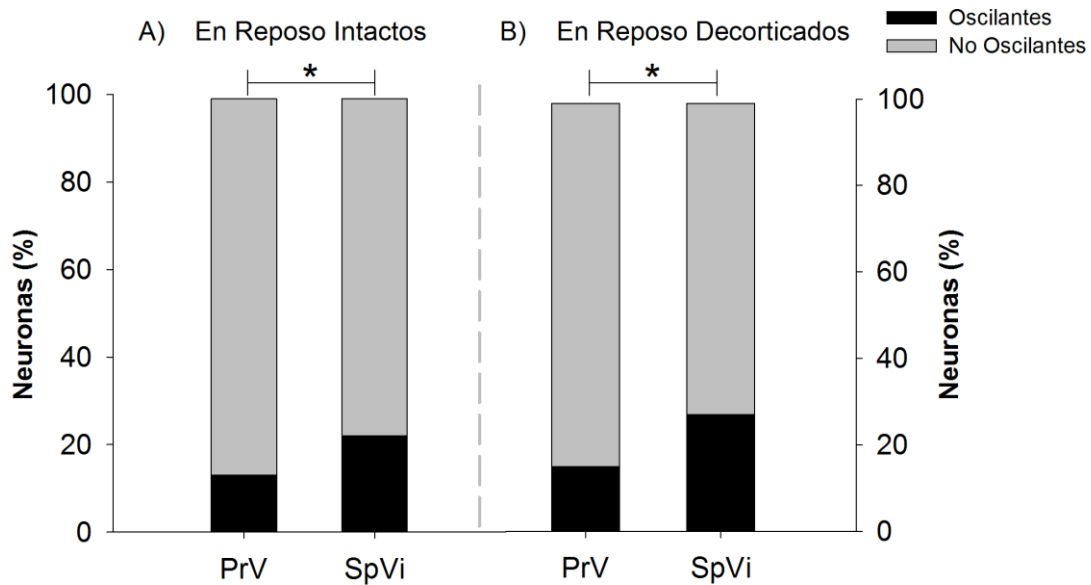
#### 4.1.2.5. Control de la actividad rítmica del CST por la corteza sensoriomotora.

Como se expuso en el apartado anterior se llevó a cabo la interrupción de la proyección corticofugal para examinar en qué medida la corteza podía controlar la actividad rítmica registrada en ambos núcleos.

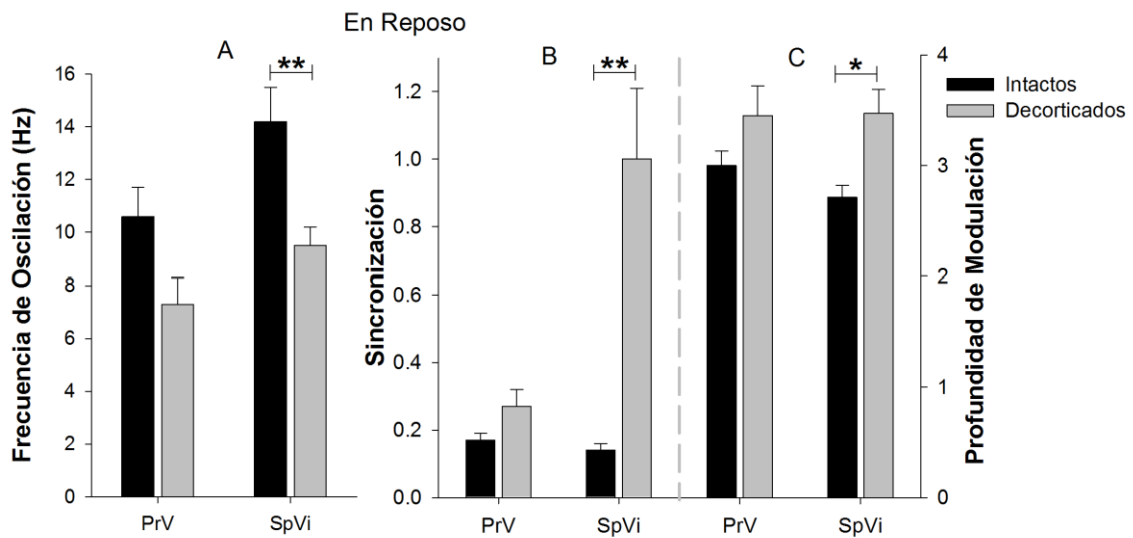
##### *a) En reposo.*

La actividad rítmica en reposo en PrV de animales decorticados mostró oscilaciones neuronales en 16 de 82 neuronas registradas (20%). El 15% de estas (12) mostraron ritmicidad en reposo con una frecuencia de oscilación media de  $7.30 \pm 1.00$  Hz, con un alto grado de sincronización como demuestra el valor de  $0.27 \pm 0.05$  obtenido de dicho coeficiente, así como de la profundidad de modulación, con un coeficiente de  $3.45 \pm 0.27$ . Estos parámetros no mostraron diferencias significativas entre animales intactos y decorticados ( $p=0.12$  para la frecuencia de oscilación,  $p=0.1$  para el valor de sincronización y  $p=0.15$  para la profundidad de modulación, pruebas Mann-Whitney en todos los casos, Fig. 21).

SpVi mostró mayor porcentaje de registros con disparos rítmicos en animales decorticados (el 35%, 34 de 97) que PrV ( $p=0.013$ , test de la Z). El 27% de sus neuronas registradas (26 de 34) evidenciaron oscilación en reposo con una frecuencia media de  $9.50 \pm 0.70$  Hz, presentando una baja potencia de sincronización ( $1.00 \pm 0.21$ ) y alta profundidad de modulación ( $3.47 \pm 0.22$ ) (Fig. 21). Al contrario de lo que sucede en PrV, la eliminación de la influencia cortical afectó significativamente en el caso de SpVi a todas las variables estudiadas, disminuyendo la frecuencia media de oscilación ( $p=0.003$ , prueba de Mann-Whitney, Fig. 21), disminuyendo también el poder de sincronización ( $p<0.0001$ , prueba de Mann-Whitney, Fig. 21), pero aumentando la profundidad de modulación ( $p=0.03$ , prueba de Mann-Whitney, Fig. 21).



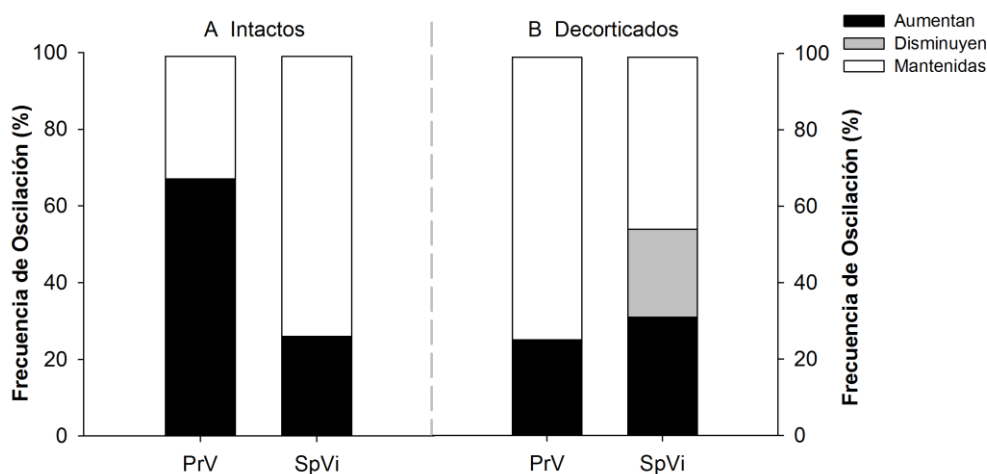
**Figura 20.** Porcentaje de registros oscilantes, en PrV y SpVi, que mostraron los animales intactos en A, contra los decorticados en B. Se observa que SpVi mostró mayor porcentaje de registros con disparos rítmicos en ambas condiciones de experimentación. \* $p$ valor < 0.05.



**Figura 21.** Comparación de parámetros entre animales intactos y decorticados en estado de reposo, en los núcleos PrV y SpVi. Estos parámetros no mostraron diferencias entre animales intactos y decorticados en el núcleo PrV. Pero en SpVi al contrario de lo que sucede en PrV, la eliminación de la influencia cortical afectó significativamente a todas las variables estudiadas, disminuyendo la frecuencia media de oscilación como se aprecia en A, \*\* $p$  < 0.001, disminuyendo también el poder de sincronización, como se observa en B, \*\* $p$  < 0.0001, pero aumentando la profundidad de modulación como se observa en C, \* $p$  < 0.05.

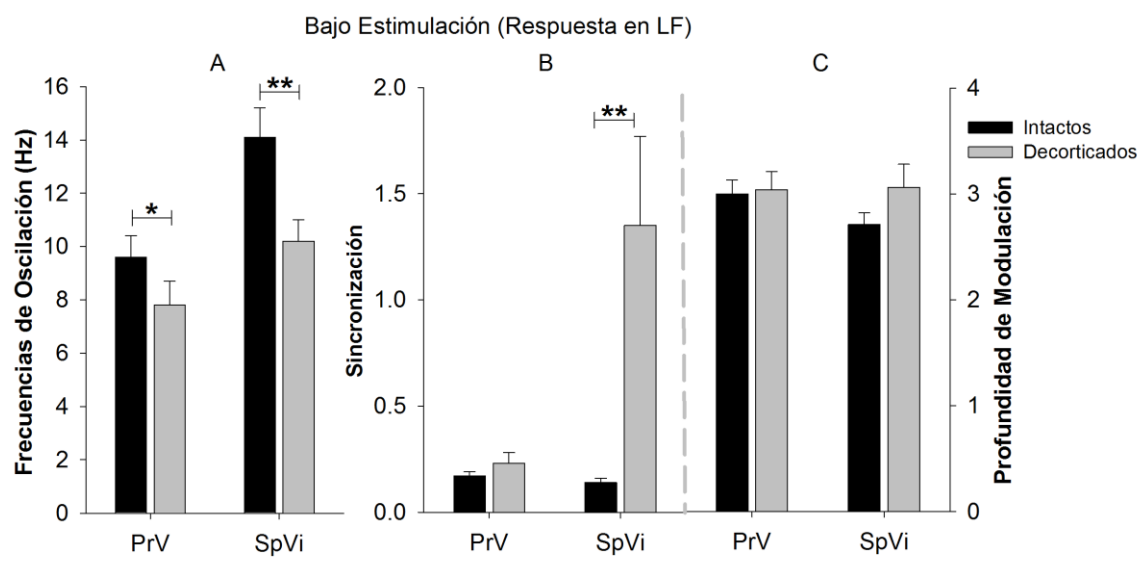
### ***b) Modulación del estímulo sobre la oscilación de baja frecuencia.***

A consecuencia de la estimulación sensorial en PrV, la frecuencia de oscilación aumentó en un 25% de los casos (Fig. 22); observándose un aumento de la potencia de sincronización en un 42% junto con un 25% que mostró el mismo comportamiento con respecto a la profundidad de modulación, mientras que un 58% de los casos disminuyó la potencia de sincronización y 50% la profundidad de modulación (Fig. 23). Estos resultados evidenciaron un ligero aumento de la frecuencia de oscilación media ( $7.8 \pm 0.9$  Hz bajo estimulación,  $p=0.6$ , prueba de Mann-Whitney) pero una disminución de la potencia de sincronización ( $0.23 \pm 0.05$ , bajo estimulación,  $p=0.4$ , Mann-Whitney) y la profundidad de modulación ( $3.04 \pm 0.17$  bajo estimulación,  $p=0.16$ , Mann-Whitney). Comparando animales intactos contra decorticados, llegamos a la conclusión de que la supresión de la entrada cortico-nuclear tiene un claro efecto sobre la frecuencia de oscilación y la profundidad de modulación ( $p=0.03$  y  $p=0.01$ , respectivamente, Mann-Whitney, Fig. 23).



**Figura 22.** Oscilaciones de baja frecuencia registradas bajo estimulación. En A, animales intactos y en B, decorticados. Se observa en A, que la frecuencia aumentó en un alto porcentaje en PrV pero se mantuvo en baja frecuencia, el resto mostró una frecuencia similar a la de reposo. En SpVi el porcentaje que mantuvo la misma frecuencia fue más alto que el que la incrementó. Se observa en B, que en animales decorticados, el aumento de la frecuencia de oscilación en PrV para un pequeño porcentaje, mientras que el resto mantuvo una oscilación similar a la que se dio en reposo. Sin embargo en SpVi el 31% mostró un aumento de la frecuencia de oscilación, pero el 23 % manifestó una disminución de la oscilación bajo estimulación, el resto mantuvo una oscilación similar a la que mostraron los registros en reposo.

En SpVi bajo estimulación, aumentaron las frecuencias de oscilación en el 31% de casos, disminuyendo en el 23% con un valor medio de  $10.20 \pm 0.81$  Hz; la sincronización aumentó en el 54% y disminuyó en el 27% con un valor promedio de  $1.35 \pm 0.42$ , y la profundidad de modulación disminuyó en el 46% de los casos y aumentó en el 15%, con una media de  $3.06 \pm 0.22$ , no resultando significativa ninguna comparación con la oscilación en reposo ( $p=0.42$  para la frecuencia,  $p=0.52$  para la sincronización y  $p=0.17$  para la profundidad de modulación, pruebas de Mann-Whitney, Fig. 21). Con respecto a las comparaciones con animales intactos bajo estimulación, los resultados de este estudio para el núcleo SpVi revelaron: (i) la frecuencia de oscilación de animales decorticados era claramente menor bajo estimulación de las vibrisas ( $p=0.002$ , prueba de Mann-Whitney, Fig. 23), (ii) la potencia de sincronización disminuyó en animales decorticados ( $p < 0.001$ , prueba de Mann-Whitney, Fig. 23) pero (iii) la modulación fue similar bajo ambas condiciones experimentales ( $p=0.28$  respectivamente, prueba de Mann-Whitney, Fig. 23).

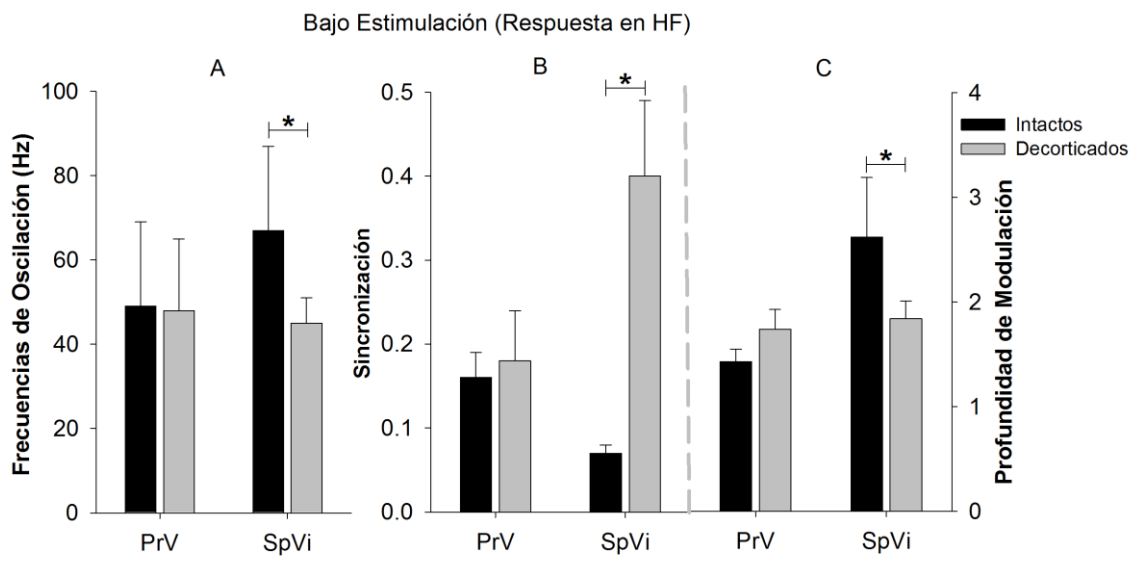


**Figura 23.** Comparación de parámetros entre animales intactos y decorticados en los núcleos PrV y SpVi bajo estimulación, con respuesta mostrada en oscilaciones de baja frecuencia. Se observa que en el núcleo PrV la supresión de la entrada cortico-nuclear tiene un claro efecto sobre la frecuencia de oscilación media, como se puede ver en A, \* $p$  valor  $< 0.05$  y también sobre la profundidad de modulación media, como se muestra en C, \* $p=0.01$ . En el núcleo SpVi la frecuencia de oscilación de animales decorticados fue menor bajo estimulación, como se observa en A, \*\* $p=0.002$ , la potencia de sincronización disminuyó en animales decorticados como se observa en B, \*\* $p<0.001$ , pero la profundidad de modulación fue similar bajo ambas condiciones experimentales, como se muestra en C.

### c) Actividad oscilatoria de alta frecuencia (HF).

En PrV los pulsos de aire dirigidos a las vibrisas indujeron oscilaciones dependientes de estos estímulos en 4 neuronas (el 5%), con una frecuencia de oscilación, potencia de sincronización media y profundidad de modulación de  $48 \pm 17$  Hz,  $0.18 \pm 0.06$  y  $1.74 \pm 0.19$  respectivamente, no habiendo diferencia alguna con animales intactos ( $p=0.93$ ,  $p=0.78$ ,  $p=0.21$  respectivamente, pruebas de Mann-Whitney, Fig. 24).

En SpVi, las oscilaciones neuronales desencadenadas por estímulos externos (8 de 97 registros, el 8%) se manifestaron de promedio a  $45 \pm 06$  Hz, con una alta potencia de sincronización,  $0.40 \pm 0.09$  y una profundidad de modulación de  $1.84 \pm 0.17$ , significativamente diferente entre animales intactos y decorticados ( $p = 0.027$ ,  $p = 0.017$  y  $p = 0.048$  respectivamente, prueba de Mann-Whitney, Fig. 24).



**Figura 24.** Comparación de parámetros presentados entre animales intactos y decorticados en los núcleos PrV y SpVi bajo estimulación, en oscilaciones de alta frecuencia, HF. Se observa que en el núcleo PrV la supresión de la entrada cortico-nuclear no mostró diferencias significativas con respecto a animales intactos. Sin embargo en SpVi tanto la frecuencia de oscilación, en A \* $p$  valor  $< 0.05$ , como la sincronización en B \* $p$  valor  $< 0.05$  y la profundidad de modulación, en C \* $p$  valor  $< 0.05$ , mostraron diferencias significativas con respecto a los parámetros presentados por animales intactos bajo esta estimulación en este patrón de altas frecuencias.

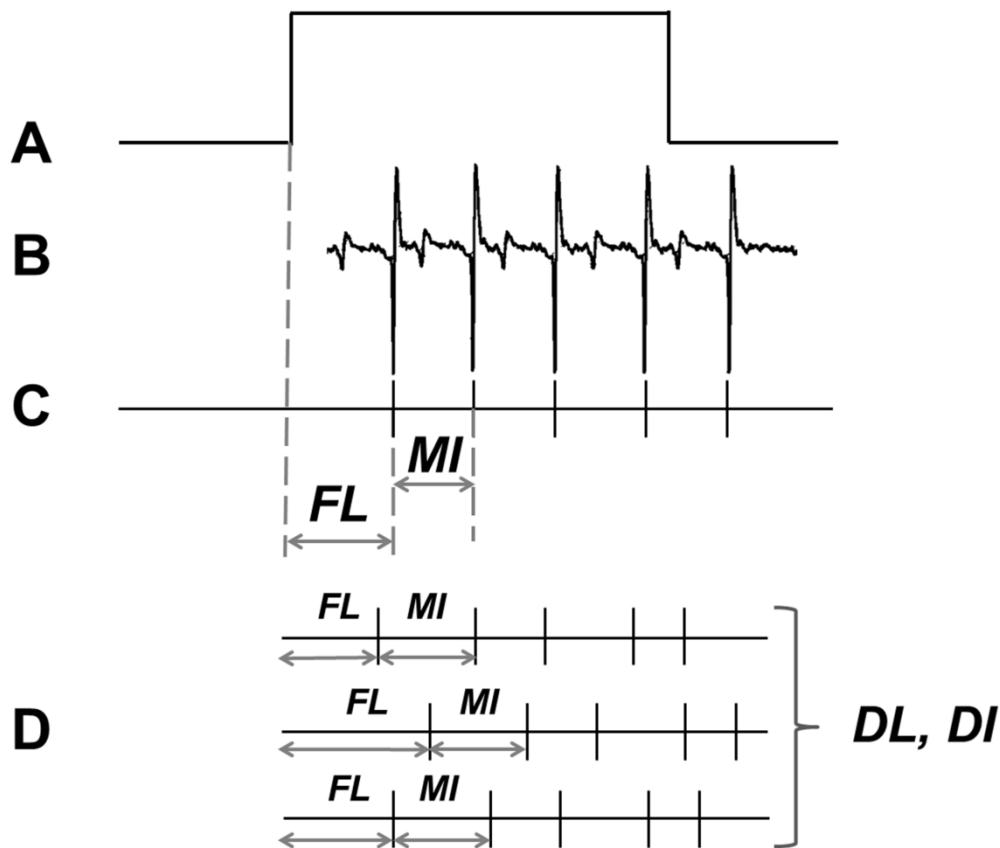
## **4.2. RELACIÓN ENTRE LA POSICIÓN DE LA VIBRISA Y LA RESPUESTA EVOCADA EN LOS NÚCLEOS DEL CST.**

Una vez caracterizado el comportamiento básico de las neuronas de PrV y SpVi, demostrando que existen diferencias en el mismo entre ambos núcleos, en este apartado nos centraremos en la posible relación entre la posición que ocupa la vibrisa principal de una neurona en el hocico del animal y el procesamiento que realiza la misma de la información somatosensorial aferente.

Como ya se comentó en la introducción, la posición de un bigote en el hocico del animal es muy precisa y está determinada genéticamente. Por otro lado existe una organización somatotópica altamente precisa a lo largo de la vía somatosensorial, en la que aparecen agregados celulares que responden prioritariamente a una vibrisa (vibrisa principal). Existen evidencias que indican que esta organización espacial tan precisa debe facilitar el procesamiento sensorial. Como las propiedades de los bigotes están determinadas por su posición dentro de la matriz orofacial, las respuestas neuronales (es decir, los picos de las señales evocadas en un patrón temporal) presentan una fuerte dependencia debida a esa ubicación. Esta relación entre la posición de la vibrisa y la respuesta neuronal debe reflejarse en los agregados neuronales correspondientes en cada nivel del sistema nervioso central. Por tanto la línea de trabajo se centra ahora en la posible relación existente entre la ubicación de la vibrisa y el patrón evocado por su estimulación en su correspondiente agregado neuronal conforme a lo establecido por el receptor. Además, mediante el uso de herramientas estadísticas como la regresión múltiple, construiremos modelos bayesianos que evidenciarán la diferente relación entre las dos vías (lemniscal y paralemniscal) y que estas diferencias son utilizadas por el sistema para procesar características complementarias de información somatosensorial de forma paralela. Para lograr estos objetivos llevamos a cabo nuevas adquisiciones de espigas evocadas, por la estimulación de los bigotes, desde las neuronas que forman los agregados neuronales de los núcleos PrV y SpVi, en el CST, caracterizando estos patrones por la estimación a través de cuatro variables (latencia media de respuesta, desviación estándar de esta latencia, media del intervalo interespiga y desviación estándar de este intervalo interespiga) relacionadas cada una de ellas con la posición de los bigotes o vibrisas.

#### 4.2.1. Evaluación de la relación entre las variables respuesta y la posición del bigote.

Para este estudio se llevó a cabo un muestreo sistemático de la actividad neuronal de los agregados neuronales correspondientes a las vibrisas de mayor tamaño (5 filas más dorsales y las 5 columnas más caudales) en ambos núcleos, PrV y SpVi.



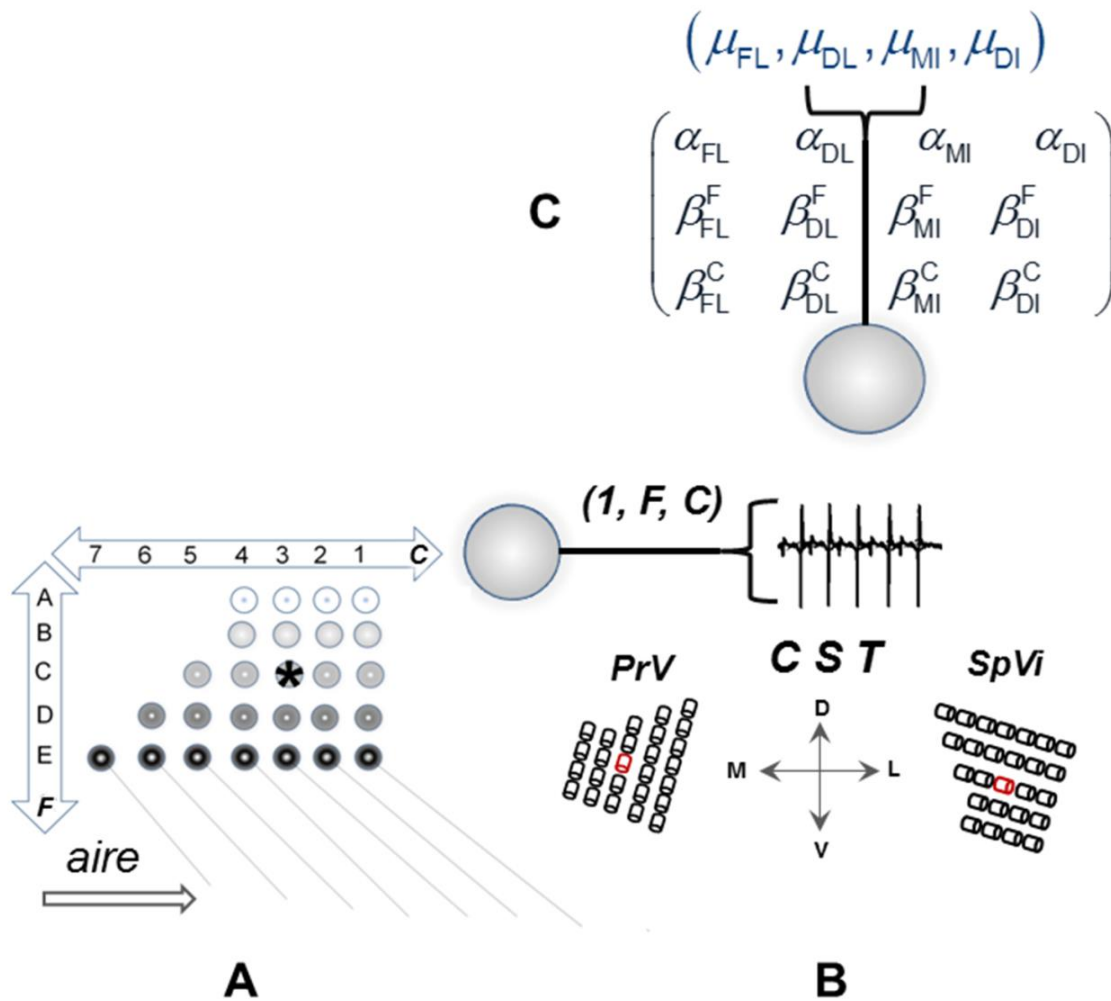
**Figura 25.** Parámetros medibles tras la evocación de las espigas por la estimulación de una vibrisa. El estímulo está identificado por la almena en A, la duración de la misma indica el tiempo de estimulación de la vibrisa en ms. Esta estimulación da lugar a un número de espigas evocadas o potenciales de acción como respuesta en B, cuya presencia es identificada por eventos en C. Se observa en C, el tiempo que tarda en aparecer la primera espiga o latencia inicial FL, o distancia desde que comienza el estímulo hasta que surge la primera espiga, medido en tiempo, milisegundos, el intervalo interespiga o la distancia entre dos espigas consecutivas MI, también medido en milisegundos. En D, se observa los diferentes tiempos de aparición de FL y MI, a partir de los cuales se calculó por medio del grado de dispersión con respecto a la media mostrada, la desviación típica de la latencia DL y la del intervalo interespiga DI.

La información sensorial permanece codificada entre una distribución de intervalos de tiempo donde surgen espigas evocadas por la estimulación de los bigotes. El tiempo de aparición del primer pico o espiga (es decir, la latencia) junto con el primer intervalo inter-espiga es suficiente para que surja un primer procesamiento inicial. Esta manifestación de las espigas incluye una componente aleatoria, por lo que el mismo estímulo provocará respuestas azarosas distribuidas de acuerdo con una función de densidad de probabilidad determinada. En este esquema estocástico la fiabilidad y robustez de la estrategia de codificación dependerá de la variabilidad de las respuestas neuronales, es decir, de la estabilidad de aparición de las espigas en el tiempo. Por esta razón hemos establecido cuatro variables de la respuesta para caracterizar los patrones de cada espiga evocada por la estimulación de la vibrisa, como se explicó en el apartado de materiales y métodos: el tiempo promedio de aparición a la primera espiga o latencia media (FL) y su desviación estándar (DL), y el intervalo temporal promedio entre las dos primeras espigas (MI) y su desviación estándar (DI).

Se registró la respuesta evocada por el movimiento de su correspondiente bigote, de 71 neuronas en PrV y 24 en el SpVi, cuantificando el valor de cada una de las variables de respuesta comentadas en el párrafo anterior. En promedio, la primera espiga tras la estimulación del bigote (FL) apareció a los  $11.70 \pm 3.50$  ms en PrV y a los  $10.90 \pm 1.90$  ms en SpVi, no mostrando diferencias significativas ( $p=0.16$ , *t* de Student). El promedio de las desviaciones típicas de la latencia de la primera espiga (DL) también fue similar en ambos núcleos:  $0.78 \pm 0.94$  ms en PrV y  $0.65 \pm 0.55$  ms en SpVi ( $p=0.46$ , *t* de Student). La mayoría de las respuestas registradas (49 en PrV y 23 en SpVi) mostraron un segundo potencial o espiga. Esta segunda espiga apareció en promedio a los  $3.3 \pm 2.6$  ms tras la aparición de la primera espiga (MI) en PrV y a los  $2.8 \pm 1.2$  ms en SpVi ( $p=0.21$ , *t* de Student). En este caso el promedio de la desviación típica del intervalo interespiga en SpVi fue notablemente menor que en PrV ( $0.64 \pm 0.49$  ms y  $0.98 \pm 1.00$  ms respectivamente) pero sin mostrar diferencias significativas ( $p=0.06$ , *t* de Student) debido posiblemente a la gran variabilidad que mostraron.

La comparación de los valores medios parece indicar que no existen grandes diferencias entre ambos núcleos entre las distintas variables que caracterizan la respuesta evocada por la estimulación del bigote. Sin embargo, si efectivamente existiese una serie de gradientes de las variables de respuesta a lo largo de las filas y/o columnas y estos gradientes fuesen distintos en cada núcleo, la comparación de los promedios podría estar enmascarando dichas diferencias. De este modo, el siguiente paso fue comparar el promedio de cada una de las variables de respuesta para cada





**Figura 26.** Representación esquemática del modelo de regresión propuesto. En A se observa la representación gráfica de la posición de las vibrisas en el hocico de la rata, identificada mediante filas F y columnas C, la posición de la vibrisa que pueda ser estimulada dentro de la matriz vibrisal, de una manera natural, con chorros de aire, en este caso C3. A continuación la ilustración simbólica de una neurona da a entender que representa la entrada aferente que pone en contacto el mecanorreceptor de la vibrisa estimulada (interno en el folículo de esta vibrisa) con la primera estación de relevo, el Complejo Sensorial del Trigémino (CST), en B, donde se da el primer procesamiento, en concreto en los núcleos estudiados, PrV y SpVi. En cada uno de ellos se registró la respuesta neuronal que dio una vibrisa en concreto, y de esa respuesta analizamos las variables cotejadas en este estudio, latencia a la primera espiga o inicial, FL, y su desviación estándar, SD y el Intervalo interespiga MI y su SD. A partir de cuyos datos se pudo construir el modelo Bayesiano predictivo de la vibrisa concreta estimulada. En C se representa la salida de cada vía estudiada, lemniscal y paralemniscal, a través de los núcleos PrV y SpVi, respectivamente. Se expresa la matriz creada por el modelo a través de los coeficientes para la fila y la columna en base a la media de cada una de las variables en estudio para ajustar una predicción de la vibrisa estimulada.

fila y para cada columna (tabla 7 y 8). Si bien se observan ciertas tendencias en alguna de las variables, en el caso de las columnas los análisis no arrojan diferencias ni entre columnas ni entre núcleos (ANOVA bifactorial,  $p=0.075$  para el factor columna,  $p=0.13$  para el factor núcleo). En el caso de las filas sólo se observan diferencias entre la fila A y el resto de filas, pero no hay diferencias entre núcleos (ANOVA bifactorial,  $p=0.007$  para el factor fila,  $p=0.23$  para el factor núcleo).

**Tabla 7.** Promedio y desviación estándar para cada variable de respuesta en función de la Columna, C, en PrV y SpVi.

FL					DL			
C	PrV		SpVi		PrV		SpVi	
	Media	SD	Media	SD	Media	SD	Media	SD
1	12.5	5	10.6	1.2	1.1	1.4	0.62	0.4
2	12.2	4	10.3	1.4	0.8	0.9	0.51	0.5
3	12	4	10.4	1.2	0.7	0.8	0.83	0.6
4	10.2	2	10.8	0.9	0.6	1.1	0.36	0.1
5	12.8	4	12.1	3	1	0.9	0.72	0.8

MI					DI			
C	PrV		SpVi		PrV		SpVi	
	Media	SD	Media	SD	Media	SD	Media	SD
1	2.03	0	2.57	0.6	0.4	0.1	0.49	0.1
2	3.28	3	2.59	0.8	1.1	1.2	0.63	0.7
3	2.63	2	2.54	0.8	0.9	1.1	0.74	0.4
4	3.81	3	3.89	3.2	1.1	1.2	0.24	0
5	3.23	2	3.1	1.6	0.9	0.6	0.89	0.7

**Tabla 8.** Promedio y desviación estándar para cada variable de respuesta en función de la **Fila** en PrV y SpVi.

FL					DL			
Fila	PrV		SpVi		PrV		SpVi	
	Media	SD	Media	SD	Media	SD	Media	SD
<b>A</b>	13.5	5	12.3	2.3	1.04	1.3	1.17	0.7
<b>B</b>	10.9	2	10.7	1	0.7	0.7	0.47	0.3
<b>C</b>	11.8	4	9.5	0.7	0.8	1	0.33	0.1
<b>D</b>	9.82	1	10.4	1.2	0.36	0.1	0.34	0
<b>E</b>	11.5	0	8.58		0.75	0.4	0.3	

MI					DI			
Fila	PrV		SpVi		PrV		SpVi	
	Media	SD	Media	SD	Media	SD	Media	SD
<b>A</b>	2.41	1	3.05	0.7	0.81	0.8	1.05	0.6
<b>B</b>	3.31	2	2.27	0.6	1.05	0.8	0.48	0.2
<b>C</b>	3.14	3	2.86	1.7	0.94	1.3	0.32	0.1
<b>D</b>	4.08	4	2.81	2	1.29	1.8	0.44	0.4
<b>E</b>	5.99	5	2.49		1.02	0.5	0.54	

#### 4.2.2. Modelos de regresión entre las variables de respuesta y la posición de la vibrisa principal.

Los resultados del apartado anterior parecen contradecir la hipótesis de que la posición de la vibrisa en el hocico del animal determina la respuesta de la neurona a la que inerva. El problema podría estar en que al analizar de manera independiente la fila y la columna uno de los factores podría estar actuando como factor de confusión sobre el efecto del otro sobre las variables de respuesta. Para analizar la dependencia de estas variables de la posición de la vibrisa, expresada como fila (R) y columna (C), se llevó a cabo un análisis de la regresión lineal múltiple tomando como variable dependiente los valores obtenidos de las variables de respuesta y como variables independientes la fila y la columna a la que pertenecía la vibrisa estimulada.

Estos análisis permitieron construir modelos matemáticos predictivos para determinar la importancia de cada factor, fila y columna, en el modelo además de cuantificar la dependencia lineal de cada variable  $x$  de la posición de la vibrisa por medio del coeficiente de determinación múltiple ( $r^2$ ). La inclusión de ambos factores R y C evita la presencia de confusión y ofrece información acerca de la correlación parcial de cada variable  $X$  con cada factor. Si un factor no fue estadísticamente significativo (p-valor mayor de 0.05) se retiró del modelo a menos que su eliminación influyera en el coeficiente de regresión del factor restante más de un 10%, como se explicó en materiales y métodos. En primer lugar se contrastó la interacción entre los factores fila (R) y columna (C). Como la interacción entre R y C no resultó significativa en ningún análisis, este término fue retirado de todos los modelos de regresión. Así que cada variable respuesta  $X$  estaba relacionada con los bigotes a través de la posición:

$$X = \beta_0 + \beta_1 R + \beta_2 C + \varepsilon_x \quad 4.2.2.1.$$

donde R y C son números naturales que indican la fila (1 la más dorsal, 5 la más ventral) y la columna (1 la más caudal, 5 la más rostral), respectivamente (ver figura 26), que ocupa el bigote dentro de la matriz orofacial y  $\varepsilon_x$  es una variable normal con media 0 y desviación estándar  $\sigma_x$ , alternativamente:

$$\mu_x = \beta_0 + \beta_1 R + \beta_2 C \quad 4.2.2.2.$$

**Tabla 9.** Coeficientes de correlación parcial y p-valores para los factores *Fila* y *Columna* de cada modelo de regresión, PrV y SpVi.

	<b>PrV</b>				<b>SpVi</b>			
	<i>Columna</i>		<i>Fila</i>		<i>Columna</i>		<i>Fila</i>	
	<i>r</i>	<i>p-valor</i>	<i>r</i>	<i>p-valor</i>	<i>r</i>	<i>p-valor</i>	<i>r</i>	<i>p-valor</i>
<i>FL</i>	0.022	0.855	-0.282	0.018	0.602	0.002	0.702	<0.001
<i>DL</i>	0.071	0.557	-0.197	0.102	0.315	0.143	-0.63	0.001
<i>MI</i>	0.054	0.714	0.29	0.045	0.268	0.229	-0.161	0.473
<i>DI</i>	0.002	0.988	0.093	0.53	0.433	0.044	-0.611	0.003

### a) Latencia de la respuesta (FL).

Tanto R como C tuvieron una influencia significativa en la latencia evocada por la primera espiga en el núcleo SpVi ( $r^2=0.5434$ ,  $p=0.0003$ ). Las correlaciones parciales de R y C con respecto a la latencia (FL) fueron altamente significativas (tabla 9) y los coeficientes de determinación señalaron una fuerte dependencia según el modelo:

$$FL = 11.34 - 1.01R + 0.67C + \varepsilon_{FL}, \quad \varepsilon_{FL} : N(0, 1.26) \quad 4.2.2a.3$$

Donde  $\varepsilon_{FL} : N(0, 1.26)$ , representan a la parte de la varianza de la latencia (FL) que el modelo lineal no explica.

El factor C no tuvo ningún efecto significativo sobre la latencia inicial (FL) del núcleo PrV mientras que R mostró una débil aunque significativa relación a esta variable respuesta (tabla 9). El modelo de regresión resultante, una vez eliminado el factor columna ( $r^2 = 0.0797$ ,  $p\text{-valor} = 0.017$ ) quedó como se muestra a continuación:

$$FL = 13.61 - 0.82R + \varepsilon_{FL}, \quad \varepsilon_{FL} : N(0, 3.32) \quad 4.2.2a.4$$

### ***b) Desviación estándar de la latencia de la respuesta (DL)***

En el núcleo SpVi, la correlación parcial del factor fila (R) por medio de la variable DL se mostró significativa, mientras que la correlación entre la columna y DL no lo hizo, tal vez debido a la falta de potencia (véase el tabla 9). La eliminación del factor columna cambió el coeficiente de correlación para el factor fila en más del 10% (factor de confusión) por lo que se mantuvo en el modelo.

$$DL = 1.03 - 0.30R + 0.10C\varepsilon_{DL}, \quad \varepsilon_{DL} : N(0, 0.43) \quad 4.2.2b.5$$

con  $r^2 = 0.3993$  (p-valor = 0.0047).

En el caso de PrV ninguno de los factores, R y C, fue significativo, por lo que no se observa dependencia significativa de la variable DL con respecto a la posición de la vibrisa en el núcleo PrV.

### ***c) Intervalo interespiga (MI).***

Ni la fila ni la columna tuvieron efecto sobre el intervalo interespiga en SpVi. Sin embargo el factor R mostró una correlación significativa con la MI en el núcleo PrV ( $r^2 = 0.088$ , p-valor = 0.038) dada por:

$$MI = 1.75 - 0.65R + \varepsilon_{MI}, \quad \varepsilon_{MI} : N(0, 2.47) \quad 4.2.2c.6$$

### ***d) Desviación estándar del intervalo interespiga (DI)***

Ambos factores, R y C, se correlacionaron con la variable DI en SpVi (tabla 9), mientras que no lo hicieron en PrV (tabla 10). El modelo de regresión para DI en SpVi ( $r^2 = 0.3967$ , p-valor = 0.0064):

$$DI = 10.86 - 0.25R + 0.14C + \varepsilon_{DI}, \quad \varepsilon_{DI} : N(0, 0.33)$$

4.2.2d.7

En conclusión el desarrollo del modelo a través de los datos mostraba que la influencia de las variables fila (R) y columna (C) dependientes de la posición, evidenciaban el comportamiento diferencial de los núcleos objeto del estudio. Las correlaciones múltiples para FL, DL y DI fueron significativamente más fuertes en SpVi (tabla 9) evidenciando una fuerte dependencia de la posición. En cambio, el núcleo principal mostró correlaciones menores expresando una dependencia débil, no significativa, si bien esta falta de significación podría deberse a una falta de potencia. Las comparaciones muestran que en PrV, en general, la influencia de la posición de la vibrisa estimulada sobre el valor de las variables de respuesta estudiadas es escasa. En concreto, el factor columna no resultó significativo para ninguna de las variables, y el factor fila sólo mostró un efecto significativo sobre las variables promedio, FL y MI, y con menor influencia sobre el comportamiento de dichas variables que en SpVi, como demuestra la comparación de los coeficientes de correlación parciales. En SpVi en cambio, el factor columna muestra valores significativos en sus coeficientes para FL y DI, mientras que el factor fila muestra coeficientes significativos para las variables FL, DL y DI. Del estudio de los coeficientes de correlación parciales se puede inferir que la fila ejerce una mayor influencia sobre el comportamiento de estas variables de respuesta que la columna.

### 4.2.3. Comparación de los de los modelos obtenidos en ambos núcleos (PrV y SpVi).

Los modelos para las variables de interés en función de la posición de la vibrisa en la matriz vibrisal, ilustran el comportamiento diferencial de los núcleos objeto del estudio. Las correlaciones fueron más intensas en el núcleo interpolador evidenciando una fuerte dependencia de la posición. En cambio el núcleo principal limitó sus correlaciones expresando una dependencia débil y no significativa, quizás por falta de potencia. Una vez determinado que las variables de respuesta se correlacionan con la posición de la vibrisa en la matriz del hocico (expresada como fila y columna), en este apartado se determinará si dicha correlación es distinta entre ambos núcleos. Para comparar los coeficientes de correlación entre los dos núcleos utilizamos el estadístico **Z** de Fisher, de manera que si **r** es una estimación de los coeficientes de correlación entonces el estadístico **Z**:

$$Z = \frac{1}{2} \ln \left( \frac{1+r}{1-r} \right) \quad 4.2.3.8.$$

Sigue una distribución normal,  $N \left( \frac{1}{2} \ln \left( \frac{1+\rho}{1-\rho} \right), \frac{1}{\sqrt{n-3}} \right)$  donde **ρ** es coeficiente de correlación parcial o múltiple. Si tenemos dos muestras independientes **n<sub>1</sub>** y **n<sub>2</sub>** entonces:

$$\frac{\frac{1}{2} \ln \left( \frac{(1+r_1)(1-r_2)(1-\rho_1)(1+\rho_2)}{(1-r_1)(1+r_2)(1+\rho_1)(1-\rho_2)} \right)}{\sqrt{\frac{1}{n_1-3} + \frac{1}{n_2-3}}} \quad 4.2.3.9$$

sigue una distribución normal estandarizada, permitiendo probar la igualdad de ambos coeficientes de correlación. En conclusión las comparaciones entre los coeficientes de correlación parcial y múltiple, ponen de manifiesto el comportamiento diferencial de los núcleos objeto del estudio. Mientras que en SpVi existe una dependencia de las variables FL, DL y DI de la posición de la vibrisa estimulada (factores fila y columna), en PrV el único factor que influye en las variables de respuesta es la fila, y sólo sobre las variables FL y MI. Además, observando el coeficiente de correlación para la fila, la influencia de este factor sobre las variables de respuesta es



mayor en SpVi que en PrV, lo que pone de manifiesto que el modelo explica mejor el comportamiento del núcleo interpolar con respecto a la dependencia de la posición, a pesar de que aparentemente quede fuera de esta influencia una de las variables dependientes, MI, posiblemente debido una falta de potencia (tabla 10).

**Tabla 10:** p-valores para las comparaciones entre los coeficientes de correlación (parcial y múltiple, Columna y Fila) de PrV y SpVi para cada una de las variables respuesta.

	Múltiple r	<i>r Parcial</i>	
		Columna	Fila
<b>FL</b>	0.009	0.004	0.02
<b>DL</b>	0.03	0.038	0.03
<b>MI</b>	0.921	0.412	0.085
<b>DI</b>	0.016	0.085	0.003

Estos resultados confirman que la respuesta evocada en PrV tiene una dependencia débil de la posición de la vibrisa estimulada, mientras que en SpVi la localización de la vibrisa determina claramente la respuesta evocada. De esta manera el modelo global para SpVi resultante del anterior análisis de regresión (expresiones 4.2.2a.3 – 4.2.2d.7) fue:

$$(\mu_{FL}, \mu_{DL}, \mu_{DI}) = (1, R, C) \begin{pmatrix} 11.34 & 1.03 & 0.86 \\ -1.06 & -0.30 & -0.25 \\ 0.67 & 0.10 & 0.14 \end{pmatrix} \quad 4.2.3.10.$$

mientras que para el modelo de PrV se redujo a dos variables y un factor (expresiones 4.2.2a.4 y 4.2.2c.6)

$$(\mu_{FL}, \mu_{MI}) = (1, R) \begin{pmatrix} 13.61 & 1.75 \\ -0.82 & -0.65 \end{pmatrix} \quad 4.2.3.11.$$

#### 4.2.4. Desarrollo de un modelo bayesiano para la predicción de la posición de la vibrisa estimulada a partir de los modelos de regresión.

La fuerte dependencia de las variables respuesta de los factores  $R$  y  $C$  que se encuentra en el núcleo SpVi sugiere un mecanismo para la ubicación del estímulo basado en la aparición de los primeras dos espigas tras el estímulo. La estimulación de un determinado bigote evocará una respuestas con valor  $x_i$  por cada variable respuesta  $X_i$  (es decir, FL, DL, MI y DI para  $i = 1, \dots, 4$ , respectivamente) por lo que un estímulo  $S$  dado se caracterizaría por el vector:

$$S = (X_1, X_2, X_3, X_4) \quad 4.2.4.12.$$

que constituye la salida de este núcleo. Se debe de tener en cuenta que los circuitos neuronales "no saben" qué vibrisa se ha estimulado, por lo que se evaluó la probabilidad de que la vibrisa  $w_{rc}$  había sido estimulada dado el vector de salida:

$$p(w_{rc} | S) = \frac{p(w_{rc} \cap S)}{p(S)} \quad 4.2.4.13.$$

Dado, que debido al diseño experimental, la probabilidad de estimular cualquier bigote es la misma:

$$p(w_{rc}) = \frac{1}{n_r n_c} \quad 4.2.4.14.$$

donde  $n_r$  y  $n_c$  es el número de filas y de columnas, respectivamente, en el sistema planteado, entonces:

$$p(w_{rc} \cap S) = p(S | w_{rc}) p(w_{rc}) = \frac{p(S | w_{rc})}{n_r n_c} \quad 4.2.4.15.$$

Además, asumiendo la independencia de las variables  $X_i$ .

$$p(S) = p\left(\bigcap_{i=1}^4 X_i\right) = \prod_{i=1}^4 p(X_i) \quad 4.2.4.16.$$

$$p(S | w_{rc}) = p\left(\bigcap_{i=1}^4 X_i | w_{rc}\right) = \prod_{i=1}^4 p(X_i | w_{rc}) \quad 4.2.4.17$$

Como el sistema sólo tiene en cuenta los estímulos aplicados en una vibrisa, el conjunto de las vibrisas constituye una partición del espacio muestral y se puede calcular la probabilidad de un determinado estímulo por medio de la probabilidad completa:

$$p(S) = \sum_{r=1}^{n_r} \sum_{c=1}^{n_c} p(S | w_{rc}) p(w_{rc}) = \frac{1}{n_r n_c} \sum_{r=1}^{n_r} \sum_{c=1}^{n_c} p(S | w_{rc}) \quad 4.2.4.18.$$

Y, a partir de ecuaciones (4.2.4.15 – 4.2.4.18)

$$p(w_{rc} | S) = \frac{\prod_{i=1}^4 p(X_i | w_{rc})}{\sum_{r=1}^{n_r} \sum_{c=1}^{n_c} \prod_{i=1}^4 p(X_i | w_{rc})} \quad 4.2.4.19.$$

Las variables respuesta siguieron una distribución normal con media  $\mu_i (r,c)$  dependiente de los factores R (fila) y C (columna) para un modelo de regresión con desviación estándar fija que corresponde a la  $\sigma_i$  con error  $\epsilon_i$  obtenidos en el modelo de regresión. De esta manera la probabilidad de cada variable para obtener un valor determinado cuando la vibrisa  $w_{rc}$  ha sido estimulada puede calcularse como:

$$p(X_i | w_{rc}) = 2 \times \min(F(X_i), 1 - F(X_i)), \quad X_i \sim N(\mu_i(R,C), \sigma_i) \quad 4.2.4.20.$$

Donde  $F(X_i)$ , representa la función de distribución acumulada de  $X_i$ .

Así para cada estímulo  $S$  se obtiene una matriz  $n_r \times n_c$  de probabilidades condicionadas, por lo que la vibrisa con mayor probabilidad es estimada por el modelo como la vibrisa estimulada.

#### 4.2.5. Rendimiento del modelo Bayesiano.

Se estudió el desarrollo del modelo bayesiano evaluando su tasa de precisión e incertidumbre por medio del índice de certeza de probabilidad a posteriori (*PPCI*), cuya métrica se basa en la teoría de la información.

Como se indicó anteriormente, para un conjunto de valores de entrada, el modelo obtiene la probabilidad de que cada bigote sea estimulado  $w_{rc}$ , obteniendo  $N = n_r \times n_c$ , los posibles estados de salida  $O_{ij}, i = 1-R, \dots, n_r - R, j = 1-C, \dots, n_c - C$ , donde la salida  $O_{00}$  denota el bigote estimulado  $w_{rc}$ . Si calculamos la probabilidad para el estado  $O_{ij}$ , *PPCI* se calcula como:

$$PPCI = 1 - \frac{-\sum_{i=1-R}^{n_r-R} \sum_{j=1-C}^{n_c-C} p_{i,j} L}{\ln(N)}, \quad L = \begin{cases} \ln(p_{i,j}), & p_{i,j} > 0 \\ 0, & p_{i,j} = 0 \end{cases} \quad 4.2.5.21.$$

Los valores *PPCI* pueden moverse entre un rango de 0 y 1, por tanto los valores altos resultantes de los modelos denotan mayor certeza en la predicción. La probabilidad de cada resultado posible  $p_{i,j}$ , fue estimada mediante la simulación de Monte Carlo. El modelo de SpVi generado a partir de las variables significativas en los modelos de regresión mostró un valor de *PPCI* de 0.55 frente al de 0.29 presentado por el modelo de PrV, indicando una mejor predicción del modelo en SpVi. Es interesante indicar que los valores de *PPCI* obtenidos a partir de los modelos completos, esto es, incluyendo todas las variables sean o no significativas en los modelos de regresión, fueron de 0.25 y 0.08 para SpVi y PrV, lo que revela que la inclusión de variables no significativas conlleva una peor predicción del modelo.

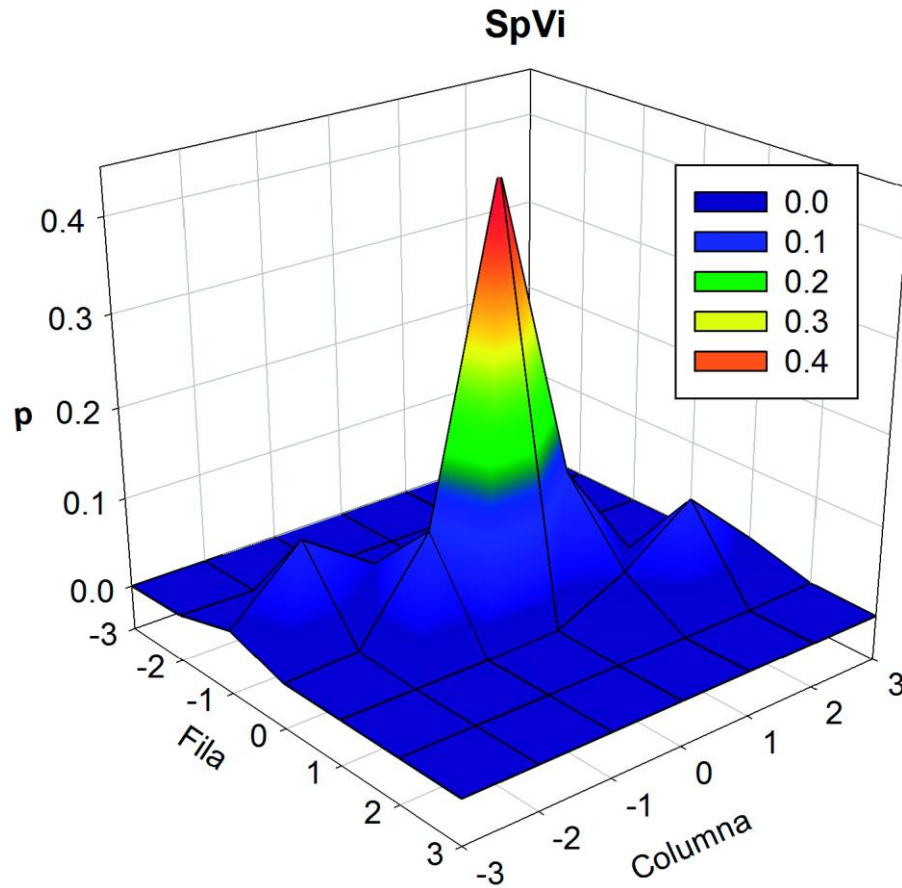
También se estudió la tasa de precisión del modelo como la proporción de éxito de las simulaciones, es decir, la proporción de las simulaciones que el bigote seleccionado concordó con la vibrisa real estimulada, creando dos niveles de precisión: restringido a la vibrisa estimulada (precisión restringida o **PR**) o dándole dimensión al entorno alrededor de la vibrisa principal o CR central (precisión extendida o **PE**). En el caso de la precisión restringida a la vibrisa estimulada, los modelos simulados para SpVi presentaron una proporción de aciertos y fallos similar (0.46 y 0.54

respectivamente) mientras que en los desarrollados en PrV la tasa de aciertos fue notablemente menor que la de fallos (0.16 por 0.84 respectivamente). En el caso de la precisión extendida a la fila y/o columna de la vibrisa estimulada, la proporción de aciertos es similar en ambos núcleos (0.69 en SpVi, 0.63 en PrV).

Para determinar la importancia de cada variable en el modelo se siguieron dos estrategias. Por un lado eliminar una variable y determinar de evaluar el rendimiento del modelo reducido y, por otro, desarrollar el modelo con una única variable. En SpVi la eliminación de una variable conlleva una leve disminución de la precisión extendida (0.62 al eliminar FL, 0.57 al eliminar DL y 0.61 al eliminar DI) pero una disminución drástica de la precisión restringida (por debajo de 0.2 en todos los casos). Esto parece indicar que todas las variables son importantes para determinar la vibrisa exacta, pero que el modelo es suficientemente robusto ya que al fallar tiende a hacerlo en la misma fila o columna que la vibrisa estimulada. En cuanto a los modelos desarrollados con una única variable, no hubo grandes diferencias entre ellos si bien parece que las variables implicadas en la dispersión de los eventos (DL y DI) tienen una mayor influencia en el modelo (tabla 11).

**Tabla 11.** Tasa de precisión de la proporción de éxito de las simulaciones realizadas a través del modelo en SpVi, mediante la proporción en las que la vibrisa seleccionada concordó con la vibrisa real estimulada, PR, y restringido a la vibrisa estimulada PE o con entorno cerrado alrededor de la vibrisa principal. Se muestra además el índice de certeza de probabilidad a posteriori, PPCI.

<b>SpVi</b>	<b>FL</b>	<b>DL</b>	<b>DI</b>
<b>PR</b>	0.06	0.08	0.09
<b>PE</b>	0.44	0.48	0.5
<b>PPCI</b>	0.056	0.094	0.092

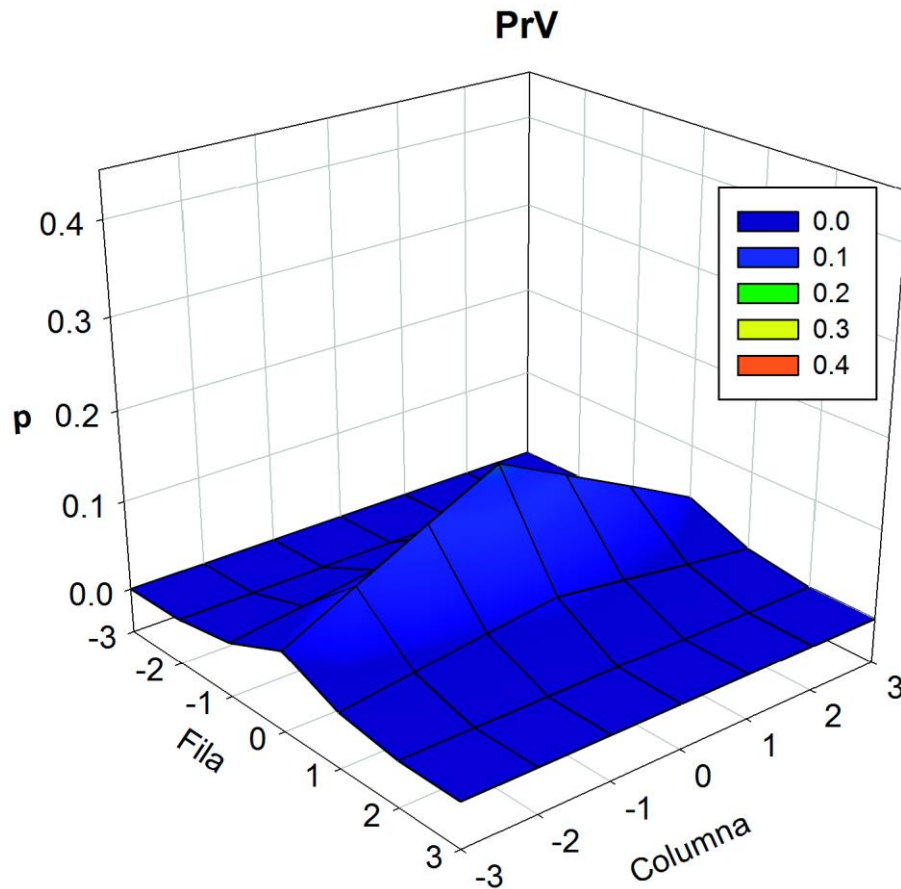


**Figura 27.** Rendimiento del modelo bayesiano en SpVi. En cada simulación se genera aleatoriamente la salida de una vibrisa (en términos de FL, DL, MI, DI) y el modelo determina la vibrisa que ha sido estimulada. Para evaluar el modelo la posición de la vibrisa se presenta en términos relativo a la vibrisa simulada, de manera que la posición (0, 0) corresponde a dicha vibrisa, las filas negativas se sitúan dorsalmente a la vibrisa simulada y las positivas ventralmente mientras que las columnas negativas se sitúan rostrales a la vibrisa simulada y las positivas caudales a la misma. La figura representa la proporción de simulaciones en las que el modelo ha determinado como vibrisa estimulada cada una de las posiciones representadas. Puede observarse como en el caso de SpVi el modelo acierta más del 40% de las veces y cuando falla lo hace alrededor de la vibrisa simulada. (fila y columna entre -1 y 1).

En el caso de PrV, al tener el modelo final sólo dos variables (FL y MI), ambas estrategias son iguales, consistiendo en realizar la simulación con una sola variable. Tampoco existen diferencias notables en este núcleo aunque el rendimiento del modelo con sólo MI es levemente mejor (tabla 12).

**Tabla 12.** Tasa de precisión de la proporción de éxito de las simulaciones realizadas a través del modelo en PrV, mediante la proporción de simulaciones que la vibrisa seleccionado concordó con la vibrisa real estimulada, PR, y restringido a la vibrisa estimulada PE o de entorno cerrado alrededor de la columna y fila de la vibrisa principal. Se muestra además el índice de certeza de probabilidad a posteriori, PPCI.

<b>PrV</b>	<b>FL</b>	<b>MI</b>
<b>PR</b>	0.06	0.08
<b>PE</b>	0.44	0.49
<b>PPCI</b>	0.055	0.089



**Figura 28.** Rendimiento del modelo bayesiano en PrV. En cada simulación se genera aleatoriamente la salida de una vibrisa (en términos de FL, DL, MI, DI) y el modelo determina la vibrisa que ha sido estimulada. Para evaluar el modelo la posición de la vibrisa se presenta en términos relativo a la vibrisa simulada, de manera que la posición (0, 0) corresponde a dicha vibrisa, las filas negativas se sitúan dorsalmente a la vibrisa simulada y las positivas ventralmente mientras que las columnas negativas se sitúan rostrales a la vibrisa simulada y las positivas caudales a la misma. La figura representa la proporción de simulaciones en las que el modelo ha determinado como vibrisa estimulada cada una de las posiciones representadas. Puede observarse como en el caso de PrV el modelo escoge como vibrisa estimulada la que se ha simulado en menos del 20% de las ocasiones pero que cuando falla tiende a hacerlo en la misma fila que la vibrisa simulada.



### 4.3. MODULACIÓN PERIFÉRICA DE LA RESPUESTA EVOCADA POR ESTIMULACIÓN DEL CENTRO DEL CAMPO RECEPTIVO EN CADA VÍA.

Una vez determinado que las características electrofisiológicas básicas de las neuronas de ambos núcleos son diferentes y que la respuesta evocada en estas neuronas por la estimulación de su centro del campo receptivo está determinada, de manera diferencial en cada núcleo, por la posición que ocupa la vibrisa principal dentro de la matriz de vibrisas del hocico del animal, en este apartado se abordó el estudio de cómo se ve afectada dicha respuesta evocada al estimular la vibrisa principal por el movimiento de otra vibrisa, perteneciente o no al campo receptivo de la neurona.

En general, en la mayoría de los sistemas sensoriales se han descrito efectos moduladores de la periferia del campo receptivo sobre la respuesta evocada al estimular el centro del campo receptivo. Sin embargo, en los núcleos del complejo sensorial del trigémino, en especial en PrV y SpVi, no hay ningún trabajo al respecto. El estudio histológico de la somatotopía altamente precisa de los agregados neuronales de estos núcleos sugiere diferentes tipos de conexión arbórea entre todos ellos, por lo que el estudio de la estimulación periférica del CR a pesar de evocar una respuesta de menor amplitud o simplemente silente con respecto al CR central, pondría en evidencia su posible papel modulativo, ya que estaría formando parte de una estrategia de comunicación y codificación en el desarrollo del procesamiento de la información.

Si nos centramos en el procesamiento básico de la información en el sistema nervioso, podemos catalogar estos efectos moduladores como excitatorios e inhibitorios, de tal forma que una manifestación diferente de los parámetros de respuesta de las poblaciones neuronales de cada uno de los núcleos cerebrales sensoriales, puede remarcar los citados comportamientos aportando posibles nuevas formas de procesamiento de la información.

El objetivo que se plantea es mostrar cómo la estimulación periférica de un CR puede desempeñar un importante rol en el procesamiento de la información que llega a estas neuronas, pues su acción afecta al procesamiento de la información a través de la respuesta evocada por una señal aferente de un sistema sensorial que pueda forzar actividad excitatoria, inhibitoria o mixta de los agregados neuronales que conforman las distintas estaciones de relevo que dan forma a las vías sensoriales. Para tratar de

poner en evidencia esta respuesta, se llevará a cabo la estimulación simultánea de la vibrisa principal o CR central y cada una de las vibrisas adyacentes que forman parte del CR periférico. Además, se estudió también el efecto modulador de vibrisas lejanas al centro del CR, poniéndose de manifiesto que el concepto clásico de CR no se ajusta a la fisiología de estos núcleos.

### **4.3.1. Efecto de la estimulación periférica sobre la respuesta evocada por la vibrisa principal.**

En primer lugar se estudió el efecto modulador de las vibrisas más cercanas al centro del CR, esto es, las vibrisas inmediatamente adyacentes a la vibrisa principal. Para ello se obtuvieron 250 registros de 60 neuronas (29 en PrV y 31 en SpVi) bajo la estimulación de la vibrisa principal, calculándose las siguientes variables de las respuestas evocadas por dicha estimulación: latencia inicial (FL), latencia para la aparición de la 2ª espiga (SL) a dicha estimulación, además del número de espigas evocadas por neurona a cada estimulación (NS). La efectividad del estímulo frente a la respuesta neuronal se cuantificó mediante la tasa de respuesta (Response Rate or RR) de cada neurona respecto de los estímulos aplicados como la proporción de estímulos que evocaron una respuesta medible frente al total de estímulos aplicados. Además también se cuantificó la proporción de neuronas en ambos núcleos que alcanzaron la tasa máxima de respuesta, es decir  $RR=1$ .

A continuación se repitió el experimento estimulando de manera conjunta la vibrisa principal y una vibrisa adyacente (87 registros en PrV y 95 registros en SpVi) y se compararon las variables de respuesta en ambos casos y entre los dos núcleos para determinar el posible efecto de esta estimulación conjunta y las posibles diferencias de estos efectos entre los dos núcleos.

#### ***a) Efecto en la efectividad.***

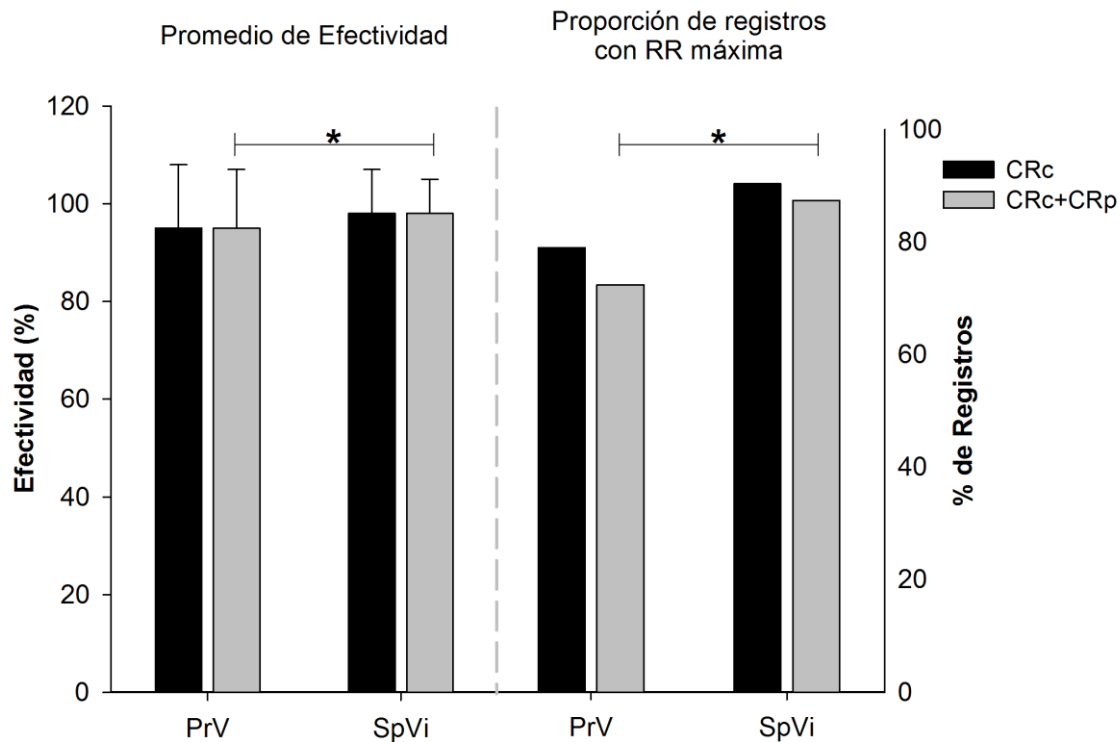
Los resultados del primer análisis mostraron la respuesta a la estimulación única de la vibrisa principal, en el siguiente estudio la estimulación se llevó a cabo al mismo tiempo en la vibrisa principal y en una de las cuatro vibrisas adyacentes, por lo tanto esta estimulación agrupó la adquisición de un máximo de 4 registros por cada respuesta localizada de la vibrisa principal.

El efecto de la estimulación sobre el centro del campo receptivo (vibrisa principal), mostró una tasa de respuesta neuronal media  $RR$  de  $0.95 \pm 0.13$  ( $n=29$ ) en PrV, destacando que el 79.31% alcanzó la  $RR$  máxima ( $RR=1$ ). Las neuronas registradas en SpVi presentaron una  $RR$  media de  $0.98 \pm 0.09$  ( $n=31$ ), alcanzando la  $RR$  máxima el 90.32%. No se evidenciaron por tanto diferencias significativas entre la  $RR$  media de la

respuesta evocada en cada uno de los núcleos ( $p = 0.45$ ,  $t$  de Student) ni en la proporción de neuronas con RR máxima ( $p=0.23$ , test de la Z) al estimular el centro del CR.

La respuesta registrada en cada uno de los núcleos debido a esta estimulación simultánea no se apartaba de los valores iniciales que manifestó la efectividad de la vibrisa principal, por tanto no modificaba significativamente la tasa media de respuesta (RR) de las neuronas de PrV con respecto a la respuesta que evocó el CR central por la estimulación, ( $0.95 \pm 0.12$ ,  $n=87$ ,  $p=0.93$ ,  $t$  de Student) ni la proporción de neuronas con RR máxima (72.41%, 63 de 87,  $p=0.74$ , test de la Z). Un comportamiento similar se encontró en SpVi tras dicha estimulación, pues tampoco se mostró significativa la comparación en ninguna de las tasas de respuesta calculadas. (RR media  $0.98 \pm 0.07$ ,  $n=95$   $p=0.68$ ,  $t$  de Student para la RR máxima, 87.37% 83 de 95,  $p=0.66$ , test de la Z). No obstante se encontraron diferencias significativas en la respuesta de ambos núcleos, tanto en en la RR (PrV vs SpVi,  $p=0.038$ ,  $t$  de Student), como en la RR máxima (PrV vs SpVi,  $p=0.01$ , test de la Z) para esta estimulación simultánea.

La estimulación del CR periférico no manifestó efectividad diferencial de la que mostró la estimulación del CR central, en los dos núcleos, pero si evidenció diferencias significativas el comportamiento entre ambos núcleos con respecto a la tasa de respuesta media y máxima en estas condiciones experimentales ya que la respuesta de SpVi mostró más efectividad. Lo que denota de alguna forma que los comportamientos de ambos núcleos se muestran diferenciales ante la estimulación del CR periférico simultáneamente al CR central, dando lugar a distintos niveles de procesamiento en cada vía, mostrando este resultado la posible prioridad en la codificación de la información por parte de SpVi cuando el CR periférico se activa.



**Figura 29.** Se observa en la gráfica de la izquierda el promedio de la efectividad cuantificada a través de la tasa de respuesta, RR, además de la proporción de neuronas que alcanzaron la tasa máxima de respuesta,  $RR=1$ , en la gráfica de la derecha, tanto en la estimulación del CR central como en la del CR central y el CR periférico al unísono. \*  $p$  valor < 0.05, para RR y \*  $p$  valor < 0.05 para  $RR=1$ .

### ***b) Efecto en las latencias de respuesta.***

La variabilidad entre los tiempos de FL resultantes por la estimulación tienen relación directa con la codificación y con el procesamiento de la información y pueden evidenciar comportamientos neuronales adaptativos, rápidos o lentos, así como excitatorios e inhibitorios. También se contempló el tiempo de aparición de la segunda espiga (SL) a dicha estimulación, como una variable que permite acotar dichos comportamientos.

La estimulación de la vibrisa principal o del CR central, evoca una primera espiga en PrV, con una latencia inicial media de  $13.04 \pm 3.38$  ms ( $n=29$ ) mientras que la segunda espiga aparece a los  $19.12 \pm 6.72$  ms de media ( $n=27$ ). En cambio, en SpVi esta latencia inicial reduce su tiempo de aparición significativamente ( $10.97 \pm 3.01$  ms,  $n=31$ ,  $p=0.015$ ,  $t$  de Student) mientras que la aparición de la segunda espiga no

muestra diferencias significativas con respecto a PrV ( $16.21 \pm 7.50$  ms,  $n=31$  para SL,  $p=0.64$ ). Sí evidenciaron diferencias significativas notables las latencias mostradas entre los dos núcleos para esta estimulación simultánea. (PrV,  $12.75 \pm 3.16$  ms,  $n=87$  vs SpVi,  $10.37 \pm 2.02$  ms,  $n=95$ , con  $p=6.93816e-9$ ,  $t$  de Student para FL; PrV,  $22.58 \pm 16.16$  ms,  $n=82$  vs SpVi,  $17.17 \pm 10.81$  ms,  $n=95$ , con  $p=0.009$ ,  $t$  de Student para SL).

Los tiempos de las latencias estudiadas no se mostraron muy diferentes en esta estimulación simultánea de los mostrados por la estimulación de la vibrisa principal, pues no se modificaron de manera significativa los valores de las variables latencia inicial (FL) ni segunda latencia (SL), en ninguno de los dos núcleos (En PrV:  $12.75 \pm 3.15$  para FL,  $n=87$ ,  $p=0.67$ ,  $t$  de Student;  $22.58 \pm 16.16$  para L2,  $n=82$ ,  $p=0.28$ ,  $t$  de Student; en SpVi:  $10.37 \pm 2.02$ ,  $n=95$ ,  $p=0.22$ , para FL;  $17.18 \pm 10.81$ , para SL,  $n=95$ ,  $p=0.64$ ). Sí evidenciaron diferencias significativas notables las latencias mostradas entre los dos núcleos para esta estimulación simultánea. (PrV,  $12.75 \pm 3.16$  ms,  $n=87$  vs SpVi,  $10.37 \pm 2.02$  ms,  $n=95$ , con  $p=6.93816e-9$ ,  $t$  de Student para FL; PrV,  $22.58 \pm 16.16$  ms,  $n=82$  vs SpVi,  $17.17 \pm 10.81$  ms,  $n=95$ , con  $p=0.009$ ,  $t$  de Student para SL).

**Tabla 13.** Latencias promedio y desviación estándar mostradas por PrV y SpVi para la estimulación del CR central vs CR periférico+CR central. Se expresa el p-valor para comparar las diferencias.

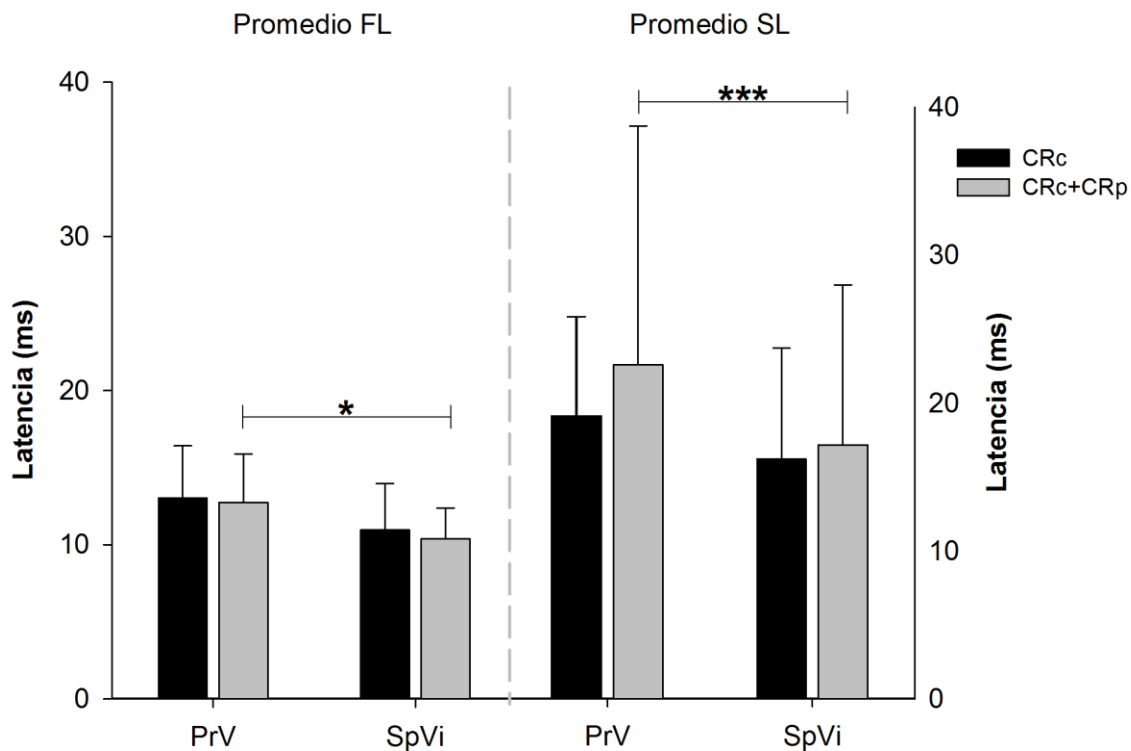
<b>PrV</b>							
<b>CRc</b>				<b>CRp + CRc</b>			<i>p-valor</i>
	Media	SD	n	Media	SD	n	
FL	13.04	3.38	29	12.75	3.15	87	0.67
SL	19.12	6.72	27	22.58	16.16	82	0.28

<b>SpVi</b>							
<b>CRc</b>				<b>CRp + CRc</b>			<i>p-valor</i>
	Media	SD	n	Media	SD	n	
FL	10.97	3.01	31	10.37	2.02	95	0.22
SL	16.21	7.50	31	17.18	10.81	95	0.64

**Tabla 14.** Latencias promedio y desviación estándar mostradas por PrV y SpVi para la estimulación del CR periférico+CR central. Se expresa el p-valor para comparar las diferencias.

<b>CRp + CRc</b>							
	<b>PrV</b>			<b>SpVi</b>			<i>p-valor</i>
	Media	SD	n	Media	SD	n	
FL	12.75	3.15	87	10.37	2.02	95	6.94E-09
SL	25.58	16.16	82	17.18	10.81	95	0.009



**Figura 30.** Tiempos de respuesta a la estimulación mostrados a través de las latencias, FL y SL. En la gráfica de la izquierda se muestran los valores promedios obtenidos por ambos núcleos, PrV y SpVi, para FL en la estimulación del CR central y en la estimulación simultánea del CR central y el CR periférico. Evidenciaron diferencias significativas notables las latencias mostradas entre los dos núcleos para esta estimulación simultánea, expresando un \* $p$  valor < 0.05 para FL y un \*\*\* $p$  valor < 0.001 para SL.

Al igual que la efectividad, las latencias no muestran diferencias notables con respecto a la estimulación del CR central, pero del mismo modo, en SpVi las neuronas responden antes en promedio ante la estimulación sensorial que en PrV, apoyando la hipótesis de que su nivel de procesamiento podría ser diferente, marcando su propio papel con respecto a la estimulación periférica.

### ***c) Efecto en el número de espigas evocadas.***

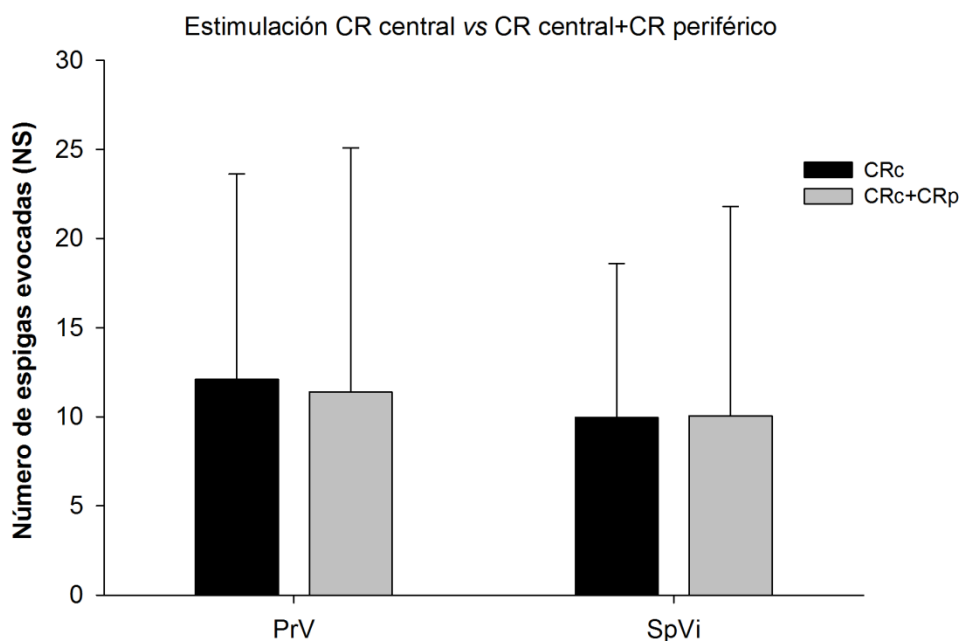
El número de espigas que evoca una vibrisa por su estimulación denota a primera vista el comportamiento de la neurona registrada, ya que el incremento o descenso de

este número de potenciales, como se mencionó con anterioridad, está relacionado con la forma de codificación del procesamiento de la información.

El número medio de espigas (NS) que evoca PrV tras la estimulación del CR central, es de  $12.09 \pm 11.52$  ( $n=29$ ) valor muy similar al encontrado en SpVi ( $11.38 \pm 13.70$  espigas,  $n=31$ , para NS,  $p=0.83$ , t de Student).

Aparentemente las espigas evocadas (NS) en cada núcleo no muestran diferencias significativas entre esta estimulación simultánea y la estimulación en solitario de la vibrisa principal, ni entre la respuesta dada por ambos núcleos (en PrV, NS  $9.96 \pm 8.63$ ,  $n=87$ ,  $p=0.29$ , t de Student; en SpVi, NS  $10.05 \pm 11.73$ ,  $n=95$ ,  $p=0.62$ ).

Este resultado pone de manifiesto que el número de espigas en ambas condiciones experimentales es similar para ambos núcleos por lo que podría entenderse que la especialización de la codificación de cada uno de ellos podría basarse en el desarrollo de espigas evocadas en distintas ventanas temporales.



**Figura 31.** Comparación del número de espigas promedio evocadas tras la estimulación de las vibrisas, NS, en la estimulación del CR central y en la estimulación simultánea del CR central y el CR periférico. La gráfica muestra que las espigas evocadas, NS, no evidenciaron diferencias significativas entre esta estimulación simultánea y la estimulación en solitario de la vibrisa principal o CR central, ni entre la respuesta dada por ambos núcleos.



#### 4.3.2. Efectos excitadores y/o inhibidores de la estimulación de la AW sobre la respuesta evocada por vibrisa principal.

Para remarcar claramente el efecto resultante de la estimulación simultánea de una de las vibrisas dyacentes y la vibrisa principal, en cada núcleo, restamos los promedios de los valores respuesta evocados por la citada estimulación, de los valores mostrados por las respuestas evocadas de la vibrisa principal estimulada en solitario. Este valor dependía del efecto provocado por la vibrisa en cada una de las variables, el cual aumentaba/disminuía de forma promediada según el efecto dominante resultante, como se explicó en materiales y métodos. Dicho valor podía mostrarse como positivo o negativo en promedio, lo que evidenciaba un efecto determinado, cuando este valor fue cero o el promedio no se identificó con ningún efecto se le catalogó “sin efecto”. Los resultados del apartado anterior parecen apuntar a una aparente falta de efecto de la vibrisa adyacente sobre la respuesta evocada por la vibrisa principal. Esto podría deberse a la existencia de efectos contrarios (excitación/inhibición) que se compensan al promediar los valores de las variables respuesta estudiadas.

De este modo se clasificó el efecto de la vibrisa adyacente sobre cada una de las variables estudiadas (FL, SL y NS) como:

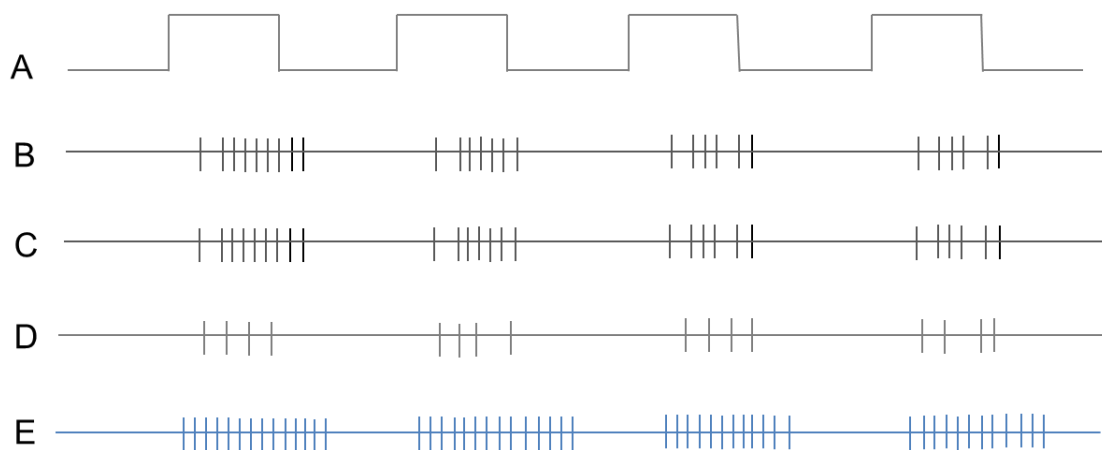
i) excitadora (**E**), cuando la estimulación de la vibrisa adyacente produce un incremento del número de espigas evocadas o un descenso de la latencia (tanto de FL como de SL).

ii) inhibidora (**I**), si la estimulación de la vibrisa adyacente provocaba un descenso en el número de espigas evocadas por la estimulación de la vibrisa principal o un incremento de la latencia.

iii) sin efecto (**N**), cuando no se evidenciaban cambios en las variables de respuesta.

Para determinar el tipo de efecto en cada caso en primer lugar se comparó mediante un ANOVA la variable de respuesta correspondiente al estimular la vibrisa principal con los valores de esta variable obtenidos al estimular simultáneamente ésta con cada una de las vibrisas adyacentes. En caso de obtenerse un p-valor menor de 0.05, se realizaron los pertinentes contrastes a posteriori (LSD de Fisher) entre cada estimulación PW+AW con el de PW. Las comparaciones que no resultaron significativas

llevaron a clasificar el efecto de la vibrisa adyacente sobre la variable de respuesta como **N**. En el caso que la comparación resultase significativa, el efecto se clasificó como **E** o **I** en función de los criterios expuestos anteriormente.



**Figura 32.** Expresión gráfica y comparación de efectos mostrados por las neuronas de los núcleos de PrV y SpVi tras la estimulación de las vibrisas. En A se muestran almenas que representan la estimulación de las vibrisas, cada almena indica un determinado tiempo de estimulación en ms. La respuesta está representada en B, por eventos equivalentes a las espigas evocadas por la estimulación en los núcleos PrV y SpVi. En C se observa una nueva respuesta con el mismo efecto, la cual fue definida como N, “sin efecto”, pues la respuesta es idéntica a la de B. En D se observa el efecto Inhibidor, pues el número de espigas evocadas transformadas a eventos disminuye además de incrementarse las latencias de respuesta. En E se observa el efecto Excitador, pues surgen más espigas evocadas con la consiguiente disminución de las latencias.

### **a) Efectos inhibitorios.**

Como se expuso anteriormente el efecto inhibitor (**I**) surgía con el descenso del número de respuestas evocadas o el incremento de la latencia inicial / segunda latencia.

En el núcleo PrV se observó un efecto inhibitor en la latencia inicial FL, en un 34.48% de los registros (30 de 87 registros), que en promedio aumentaban la latencia de la primera espiga en  $2.00 \pm 1.90$  ms. En cuanto a la latencia de la segunda espiga, un porcentaje similar de registros mostraron este efecto inhibitorio (32.93%, 27 de 82 registros) con un aumento promedio de  $16.30 \pm 22.30$  ms respecto a la obtenida al

estimular la vibrisa principal en solitario. En SpVi este efecto inhibitor para la latencia inicial FL, se dio en el 16.84% (16 de 95 registros) con un aumento promedio de FL de  $3.40 \pm 2.80$  ms, mientras que para la segunda latencia SL, el porcentaje ascendió al 33.68% (32 de 95 registros) con un aumento promedio de  $8.20 \pm 13.00$  ms (fig. 33).

Este efecto inhibitor en PrV caracterizó al 49.43% (43 de 87 registros) rebajando en promedio el NS en  $7.50 \pm 8.20$  espigas. Sin embargo en SpVi el porcentaje caracterizado por este efecto alcanzó el 36.84% (35 de 97 registros) mostrando una disminución promedio de  $5.30 \pm 14.00$  espigas (fig. 33).

Por tanto en PrV predominaron los efectos inhibitorios marcados por el descenso del número de espigas evocadas NS, pues un 49,43% de las vibrisas fueron afectadas por este efecto, mostrando una disminución de  $7.5 \pm 8,20$  espigas.

### ***b) Efecto excitador.***

La tendencia contraria, el efecto excitador (**E**), o cuando surgía un incremento del número de espigas evocadas o descenso de la latencia inicial/segunda latencia, se hizo evidente en PrV en un 33.33%, (29 de 87 registros) disminuyendo la latencia inicial en promedio en  $1.50 \pm 1.70$  ms, y para la segunda latencia en un 25.61%, (21 de 82 registros) con una disminución promedio de  $4.10 \pm 3.60$  ms. En SpVi, este efecto excitador provocó la reducción de la latencia inicial en un 61.05% (58 de 95 registros), generando una disminución promedio de  $1.40 \pm 2.50$  ms; recortando en promedio la segunda latencia en  $4.50 \pm 5.90$  ms para un porcentaje de 36.84% (35 de 95 registros).

Con respecto al número de espigas evocadas, este efecto excitador se dio en el 16.09% (14 de 87) de vibrisas de PrV. El aumento promedio que produce en el número de espigas este conjunto de vibrisas con efecto excitador fue de  $4.60 \pm 5.20$  espigas. En cambio en SpVi este efecto lo manifestaron el 42.11%, (40 de 95 registros, ver fig. 23), que en conjunto incrementaron el número de espigas evocadas por la estimulación de la vibrisa principal en solitario en  $2.10 \pm 2.30$  espigas en promedio.

### ***c) La falta de efecto.***

Una porción de las variables no mostraron un efecto promedio significativo con respecto al efecto de referencia mostrado por el CR central. Esta porción en PrV fue del 32.18%, (28 de 87 registros) para la latencia inicial y del 41.46% (34 de 82 registros, ver fig. 33) para la segunda latencia.

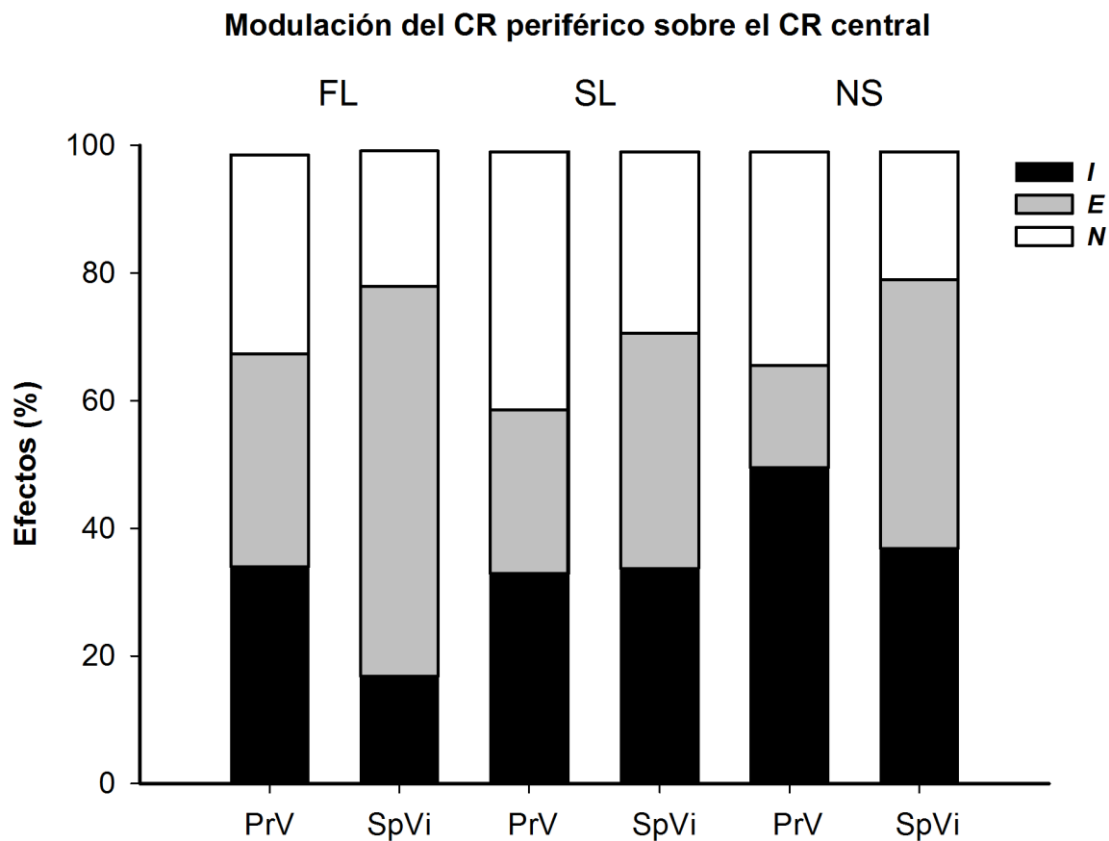
De la misma manera en SpVi esta porción sin efecto definido por no mostrarse significativo lo mostraron el 22.21% de los registros (21 de 95 registros) para la latencia inicial y para la segunda latencia el 29.47% de los registros (28 de 95 registros, ver fig. 33).

Esta misma falta de efecto se observó para el número de espigas. En concreto en PrV lo mostraron un 34.48% de los registros (30 de 87 registros) y en SpVi un 21.05% (20 de 95 registros).

### **4.3.3. Comparación de los distintos tipos de efectos.**

En este apartado se compara tanto las proporciones de los distintos efectos (*E*, *I* y *N*) como el cambio promedio que ejerce sobre la respuesta evocada por la vibrisa principal cada uno de los grupos. La posible modulación ejercida por las vibrisas vecinas en estas condiciones experimentales se pone de manifiesto por la relación entre las variables respuesta y los efectos promedio manifestados, identificando estas asociaciones de tal manera que se pueda caracterizar el comportamiento de cada uno de los núcleos.

El efecto mostrado en la proporción de vibrisas adyacentes dependía tanto de la variable respuesta como del núcleo que englobaba esa variable. Las pruebas de independencia Chi-cuadrado revelaron una asociación entre el tipo de efecto y la variable respuesta en ambos núcleos ( $p=0.04$  para PrV y  $p > 0.001$  para SpVi) además de las asociaciones surgidas para la proporción de cada efecto entre una variable de respuesta y el núcleo ( $p < 0.001$  para FL,  $p=0.16$  para SL y  $p < 0.001$  para NS, véase la figura 33).



**Figura 33.** Clasificación en porcentaje de efectos dados, en PrV y SpVi por la estimulación de la vibrisa adyacente y la vibrisa principal simultáneamente, sobre cada una de las variables estudiadas FL, SL y NS: inhibidor I, excitador E y sin efecto, N, cuando no se evidenciaban cambios en las variables de respuesta.

De esta manera, en PrV predominaron efectos inhibitorios marcados mayoritariamente por el descenso del número de espigas evocadas, NS en un 49.43% (43 de 87 registros) con un efecto promedio que evidenció una disminución de  $7.50 \pm 8.20$  espigas, mientras que en SpVi, por el contrario, el efecto excitador más común se caracterizaba por elevar el número de espigas, NS en el 42.11%, (40 de 95 registros), incrementando  $2.10 \pm 2.30$  espigas y especialmente por el recorte de la latencia inicial, FL en un 61.05% (58 de 95 registros), generando una disminución de  $1.40 \pm 2.50$  ms.

**Tabla 15.** Valores promedio y desviación estándar de cada núcleo, PrV y SpVi, para las tres variables respuesta, FL, SL y NS, mostrados por la estimulación del CR central y comparados con los valores mostrados por la estimulación del CR central + CR periférico. Se muestran los incrementos y disminuciones de los valores de las variables dependiendo del efecto acusado, Inhibidor I, o Excitador E, y sin efecto N, además de los porcentajes que encasillaron dichos efectos, tras esta estimulación simultánea. Se expresan los p-valores resultantes para cada variable y efecto, de la prueba de independencia Chi-cuadrado.

### CRc

<b>PrV</b>	<b>media</b>	<b>SD</b>
FL	13.04	3.38
SL	19.12	6.72
NS	12.09	11.52
<b>SpVi</b>	<b>media</b>	<b>SD</b>
FL	10.97	3.01
SL	16.21	7.50
NS	11.38	13.70

### CRp

	<b>I</b>			<b>E</b>			<b>N</b>			
<b>PrV</b>	Media	SD	%	media	SD	%	media	SD	%	p-valor
FL	+2.00	1.90	34.48	-1.50	1.70	33.33	0.30	0.50	32.18	p < 0.001
SL	+16.20	22.30	32.93	-4.10	3.60	25.61	0.40	1.70	41.46	p=0.16
NS	-7.50	8.20	49.43	+4.60	5.20	16.09	0.40	1.30	34.48	p < 0.001
<b>SpVi</b>	media	SD	%	media	SD	%	media	SD	%	p-valor
FL	+3.40	2.80	16.84	-1.40	2.50	61.05	0.06	0.24	22.21	p < 0.001
SL	+8.20	13.00	33.68	-4.50	5.90	36.84	0.40	1.80	29.47	p=0.16
NS	-5.30	14.00	36.84	+2.10	2.30	42.11	0.30	1.20	21.05	p < 0.001

Sorprendentemente, este descenso promedio de la latencia inicial (FL), revela un efecto opuesto a lo que mostró la estimulación del CR central, pues las respuestas unitarias inhibitorias fueron mayores en SpVi que las registradas en el PrV ( $p=0.04$ , t-Student), mientras el aumento medio en el número de respuestas evocadas fue superior en PrV que en SpVi ( $p > 0.01$ , t de Student), es decir, en PrV había menos respuestas excitatorias debido a la acción de las vibrisas adyacentes que en SpVi, pero tenían un efecto potente, y por el contrario, había más vibrisas adyacentes provocando inhibición en la latencia inicial, FL en PrV que en SpVi, pero el impacto mostrado afectaba en menor medida la disminución de la latencia. El resto efectos medios eran muy similares tanto en PrV como en SpVi ( $p > 0.05$  en todos los casos, t de Student).

#### **4.3.4. Heterogeneidad de efectos del CR periférico sobre las variables estudiadas.**

Un fenómeno importante que se observó fue que una misma vibrisa adyacente puede presentar efectos distintos sobre cada una de las tres variables de respuesta, lo que podría estar revelando la existencia de una circuitería compleja en estos núcleos. Esta serie de efectos en el comportamiento neuronal debido a la acción de las vibrisas en función de las variables estudiadas pueden agruparse globalmente en tres comportamientos:

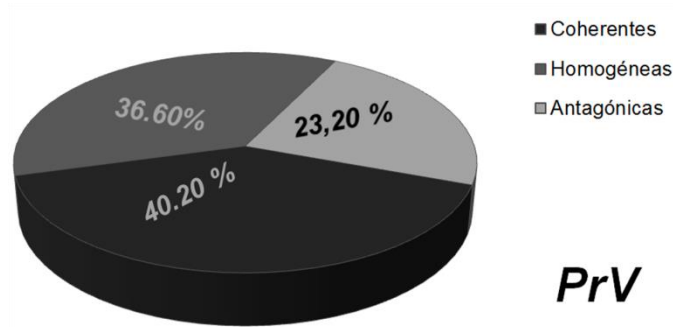
- Homogéneo: Cuando las tres variables estudiadas evidenciaron el mismo efecto de los tres posibles, por ejemplo: FL excitador, SL excitador y NS excitador.
- Coherente: Cuando en una o dos de las variables aparece el mismo efecto y en el resto no hay efecto de la estimulación de la vibrisa adyacente. Por ejemplo: FL excitatorio, SL excitatorio y NS sin efecto; o FL excitatorio, SL sin efecto y NS sin efecto.
- Antagónico: Por el contrario si los efectos fueron distintos o contrarios en al menos dos de las variables como la combinación excitatorio en dos variables e inhibitorio en una (FL excitatorio, SL inhibitorio, NS excitatorio) o por el contrario inhibitorio en dos y excitatorio en una de las variables (FL excitatorio, SL inhibitorio, NS inhibitorio).

**Tabla 16.** Clasificación de los tres comportamientos surgidos tras las diferentes combinaciones de los distintos efectos en las variables respuesta. Efectos: (+) *E* Excitatorio, (-) *I* Inhibitorio,  $\emptyset$  sin efecto. Se especifican los porcentajes de cada uno de los efectos dentro de cada comportamiento en cada núcleo.

<b>Comportamiento</b>	<b>FL</b>	<b>SL</b>	<b>NS</b>	<b>PrV %</b>	<b>SpVi %</b>
<b>COHERENTE</b>	$\emptyset$	$\emptyset$	+	1.22	1.05
	$\emptyset$	$\emptyset$	-	10.98	3.16
	+	+	$\emptyset$	3.66	3.16
	-	-	$\emptyset$	2.44	1.05
	$\emptyset$	+	$\emptyset$	1.22	4.21
	$\emptyset$	+	+	0.00	0.00
	$\emptyset$	-	$\emptyset$	0.00	1.05
	$\emptyset$	-	-	4.88	3.16
	+	$\emptyset$	$\emptyset$	8.54	2.11
	+	$\emptyset$	+	2.44	6.32
	-	$\emptyset$	$\emptyset$	2.44	0.00
	-	$\emptyset$	-	2.44	1.05
<b>HOMOGENEO</b>	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	13.41	5.26
	+	+	+	4.88	17.89
	-	-	-	18.29	5.26
<b>ANTAGONISTA</b>	+	$\emptyset$	-	0.00	8.42
	+	+	-	9.76	6.32
	-	$\emptyset$	+	0.00	2.11
	-	-	+	1.22	4.21
	N	+	-	0.00	2.11
	N	-	+	2.44	2.11
	+	-	N	0.00	4.21
	+	-	+	0.00	5.26
	+	-	-	3.66	7.37
	-	+	N	0.00	0.00
	-	+	+	3.66	3.16

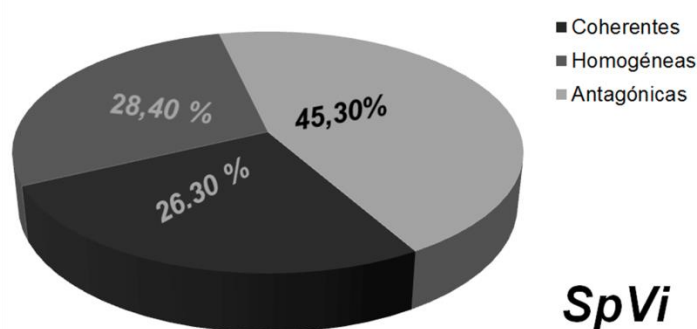
En PrV la mayoría de las vibrisas adyacentes se mostraron coherentes (es decir, el mismo efecto en una o dos variables y sin efecto en el resto, 33 de 82, 40.20%) aunque el efecto homogéneo lo mostraron un buen número de vibrisas (es decir, el mismo efecto seguido a través de las tres variables, 30 de 82, 36.60%). Sin embargo 19 vibrisas del CR periférico (23.20%) mostraron un efecto antagonista (es decir, efecto distinto en al menos dos variables).





**Figura 34.** Gráfico circular de PrV con el porcentaje de efectos distintos ejercido sobre cada una de las tres variables respuesta catalogados globalmente como comportamientos neuronales: Homogéneo, Coherente y Antagónico.

La manifestación más común en SpVi estuvo a cargo de los efectos antagonistas (45.30% de la AWs, 43 de 95) aunque efectos homogéneos y coherentes, propinados por la estimulación del CR periférico representaron el 28.40% (27 de 95) y el 26.30% (25 de 95), respectivamente.



**Figura 35.** Gráfico circular de SpVi con el porcentaje de efectos distintos ejercido sobre cada una de las tres variables respuesta catalogados globalmente como comportamientos neuronales: Homogéneo, Coherente y Antagónico.

La distribución de los efectos homogéneos, coherentes y antagónicos fueron significativamente diferentes entre los dos núcleos ( $p < 0,001$ , prueba de independencia chi-cuadrado, figura 34 y 35). Como era de esperar entre efectos homogéneos y coherentes se pone de manifiesto el comportamiento inhibitorio como más común en PrV mientras que el excitatorio es el comportamiento más relevante en SpVi. La existencia de efectos antagónicos podría implicar mecanismos moduladores complejos que supondrían la acción de una o más inter-neuronas o simplemente la influencia de otros núcleos en la respuesta evocada en PrV y en SpVi. En PrV ninguna vibrisa adyacente mostró un efecto distinto para cada una de las tres variables (por ejemplo inhibición de FL, ningún efecto sobre SL y excitación en NS), mientras que en SpVi 18 vibrisas adyacentes (18,9% de las 95 estimuladas) mostraron un efecto patrón que indica una modulación más heterogénea y compleja en la información de entrada (por ejemplo FL excitación, SL inhibición, NS inhibición).

#### **4.3.5. Influencia de la actividad de una vibrisa lejana fuera del CR, sobre la respuesta evocada por el CR central.**

Para estudiar el posible efecto de los CR limítrofes en el CR que evocaba la respuesta, se procedió a la caracterización de una vibrisa fuera de este CR, sometiendo a estimulación simultánea la vibrisa principal y una vibrisa que consideramos “Lejana” (típicamente a más de dos filas y columnas del centro del CR).

Para remarcar la posible modulación o efecto resultante tras la estimulación descrita en cada núcleo, comparamos los promedios de los valores resultantes de la respuesta evocada por dicha estimulación simultánea con el valor inicial que mostró la respuesta evocada por la vibrisa principal estimulada en solitario.

En estas nuevas condiciones de experimentación se obtuvieron 53 registros de 53 neuronas diferentes (25 en PrV y 28 en SpVi), calculándose de nuevo las variables de las respuestas evocadas por dicha estimulación: latencia inicial (FL), latencia para la aparición de la 2ª espiga (SL) a dicha estimulación, y número de espigas evocadas por neurona a cada estimulación (NS). También se calculó la efectividad del estímulo frente a la respuesta neuronal cuantificada mediante la tasa de respuesta (Response Rate or RR) así como la proporción de neuronas en ambos núcleos que alcanzaron la tasa máxima de respuesta (RR=1).

Se compararon las variables de respuesta en ambos casos y entre los dos núcleos para determinar el posible efecto de esta estimulación conjunta y las posibles diferencias de estos efectos entre los dos núcleos.

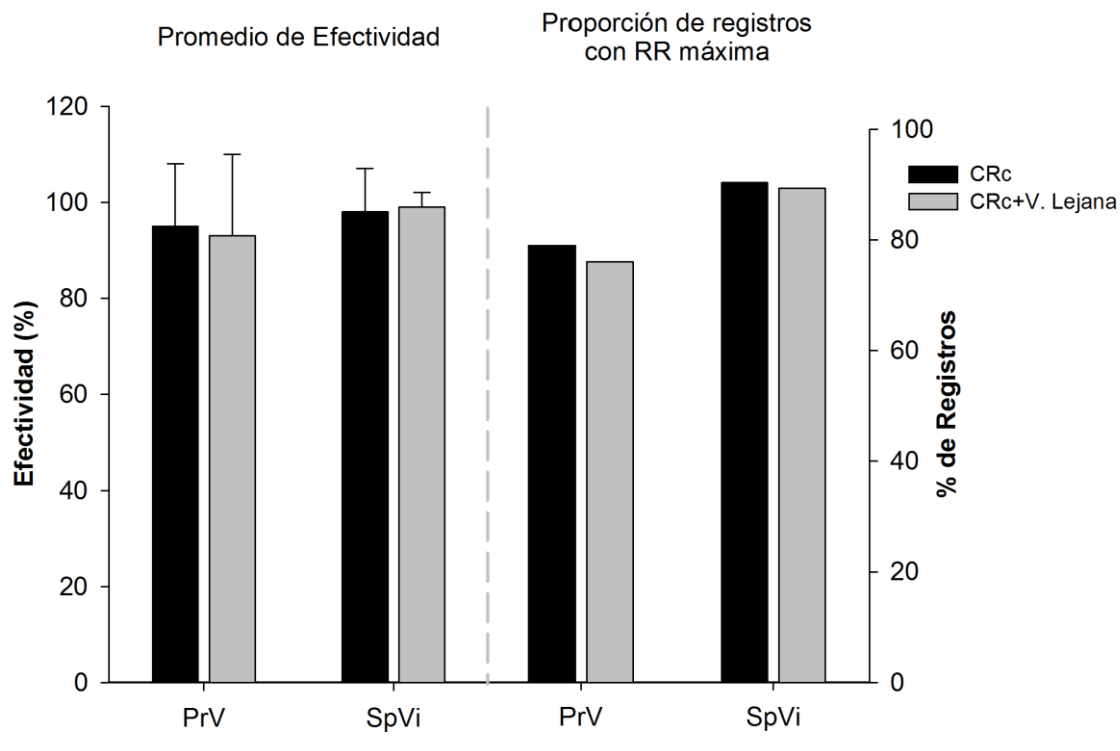
##### ***a) Efecto en la efectividad.***

El efecto de la estimulación sobre el centro del campo receptivo (vibrisa principal), mostró una tasa de respuesta neuronal media RR de  $0.95 \pm 0.13$  ( $n=29$ ) en PrV, destacando que el 79.31% alcanzó la RR máxima (RR=1). Las neuronas registradas en SpVi presentaron una RR media de  $0.98 \pm 0.09$  ( $n=31$ ), alcanzando la RR máxima el 90.32%. No se evidenciaron por tanto diferencias significativas entre la RR media de la respuesta evocada en cada uno de los núcleos ( $p=0.45$ ,  $t$  de Student) ni en la

proporción de neuronas con RR máxima ( $p=0.23$ , test de la Z) al estimular el centro del CR.

La respuesta registrada en cada uno de los núcleos debido a esta estimulación simultánea no se apartaba de los valores iniciales que manifestó la efectividad de la vibrisa principal, pues sus efectos no modificaban significativamente la RR media que mostraron las neuronas de los agregados de PrV ( $0.93\pm0.17$ ,  $n=25$ ,  $p=0.68$  t de Student) ni de SpVi ( $0.99\pm0.03$ ,  $n=28$   $p=0.47$ , t de Student). Tampoco lo hicieron la proporción de neuronas que respondieron con RR máxima (76%, 19 de 25,  $p=0.77$  test de la Z, para PrV y 89.29% 25 de 28  $p=0.89$ , test de la Z, para SpVi). Además la comparación entre los valores de la tasa de respuesta entre los núcleos tampoco mostró significación.

La estimulación de una vibrisa lejana no manifestó efectividad diferencial de la que mostró la estimulación del CR central, en los dos núcleos, pues no se evidenciaron diferencias significativas en el comportamiento entre ambos núcleos con respecto a la tasa de respuesta media y máxima al comparar con la estimulación solo de la vibrisa principal. A pesar de este resultado aparentemente lógico, por no formar parte esta vibrisa del CR de la vibrisa principal, no podemos descartar el factible efecto latente que posiblemente esté marcando la circunscripción de estas vibrisas lejanas, pues podrían inducir cierta influencia de matices en la codificación y el procesamiento de la información, influyendo de manera sutil pero efectiva mediante la modulación en la aparición de la respuesta o la evocación de mayor o menor cantidad de espigas. Además como comentamos en apartados anteriores es muy posible que al promediar ciertos efectos se compensen siendo nulo el resultado aparente de esta estimulación.



**Figura 36.** Se observa en la gráfica de la izquierda el promedio de la efectividad cuantificada a través de la tasa de respuesta, RR. En la gráfica de la derecha se observa la cuantificación de la proporción de neuronas que alcanzaron la tasa máxima de respuesta,  $RR=1$ , cuando todos los estímulos provocaron una respuesta en la neurona registrada tanto en la estimulación del CR central como en la del CR central y una vibrisa lejana simultáneamente. La estimulación de ambos CRs no manifestó efectividad diferencial de la que mostró la estimulación del CR central, en los dos núcleos.

### ***b) Efecto en las latencias de respuesta.***

La estimulación de la vibrisa principal o del CR central, evocó una primera espiga en PrV con una latencia inicial media de  $13.04 \pm 3.38$  ms ( $n=29$ ) mientras que la segunda espiga aparece a los  $19.12 \pm 6.72$  ms de media ( $n=27$ ). En cambio, en SpVi esta latencia inicial reduce su tiempo de aparición significativamente ( $10.97 \pm 3.01$  ms,  $n=31$ ,  $p=0.015$ ,  $t$  de Student) mientras que la aparición de la segunda espiga no mostró diferencias significativas con respecto a PrV ( $16.21 \pm 7.50$  ms,  $n=31$  para SL,  $p=0.13$ ,  $t$  de Student).

En las nuevas condiciones experimentales, ninguna de las latencias de las que se cotejaron mostró cambios significativos respecto a la estimulación del CR central (en PrV:  $13.05 \pm 2.80$  ms  $n=25$ ,  $p=0.98$  para FL,  $t$  de Student; para SL:  $23.59 \pm 15.79$  ms,  $n=22$ ,  $p=0.18$ ,  $t$  de Student; en SpVi:  $11.28 \pm 3.29$  ms  $n=28$ ,  $p=0.69$  para FL,  $t$  de

Student; para SL;  $16.43 \pm 6.92$  ms  $n=28$   $p=0.90$ , t-Student). Pero la diferencia de valores que tomaron estos tiempos de respuesta entre ambos núcleos si resultó significativa (PrV vs SpVi,  $p=0.04$  t de Student para FL,  $p=0.03$  t de Student para SL).

**Tabla 17.** Muestra de las Latencias tras la estimulación del Campo Receptivo central y de la vibrisa Lejana+CRc (simultáneamente) en PrV y SpVi.

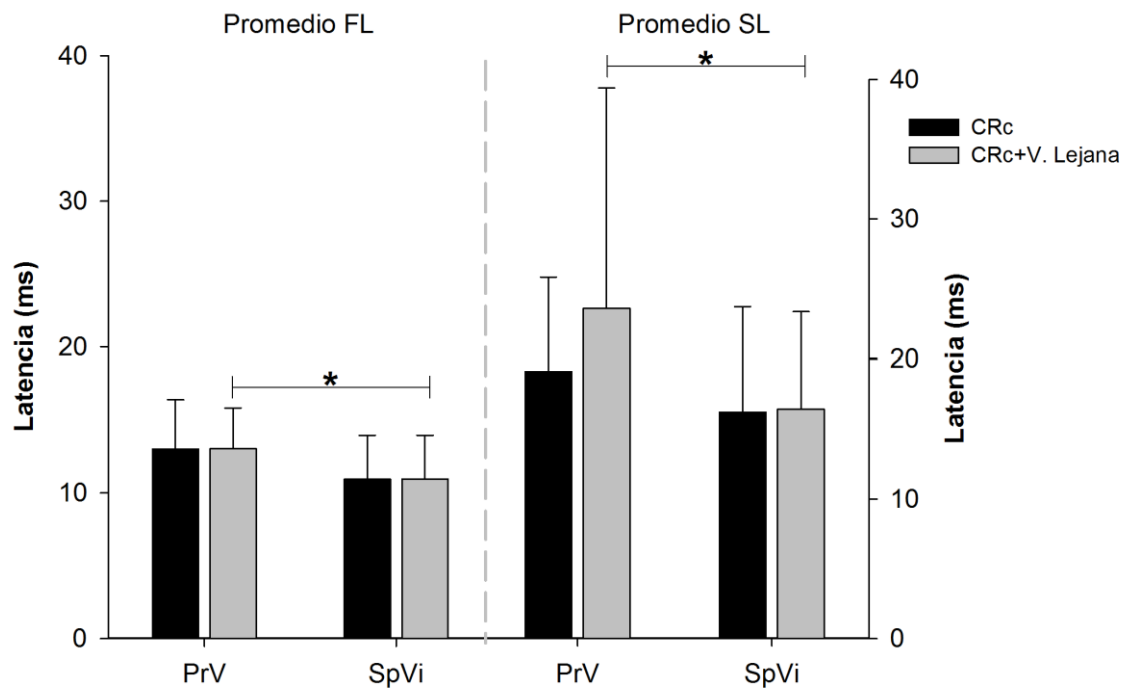
<b>PrV</b>							
	<b>CRc</b>			<b>V. Lejana + CRc</b>			
	Media	SD	n	Media	SD	n	<i>p-valor</i>
FL	13.04	3.38	29	13.05	2.80	25	0.98
SL	19.12	6.72	27	23.59	15.79	22	0.18

<b>SpVi</b>							
	<b>CRc</b>			<b>V. Lejana + CRc</b>			
	Media	SD	n	Media	SD	n	<i>p-valor</i>
FL	10.97	3.01	31	11.28	3.29	28	0.69
SL	16.21	7.50	31	16.43	6.92	28	0.90

**Tabla 18.** Comparación entre núcleos de las Latencias tras la estimulación simultánea de la vibrisa lejana+CRc en PrV y SpVi

<b>V. Lejana + CRc</b>							
	<b>PrV</b>			<b>SpVi</b>			
	Media	SD	n	Media	SD	n	<i>p-valor</i>
FL	13.05	2.8	25	11.28	3.29	28	0.04
SL	23.59	15.79	22	16.43	6.92	28	0.03



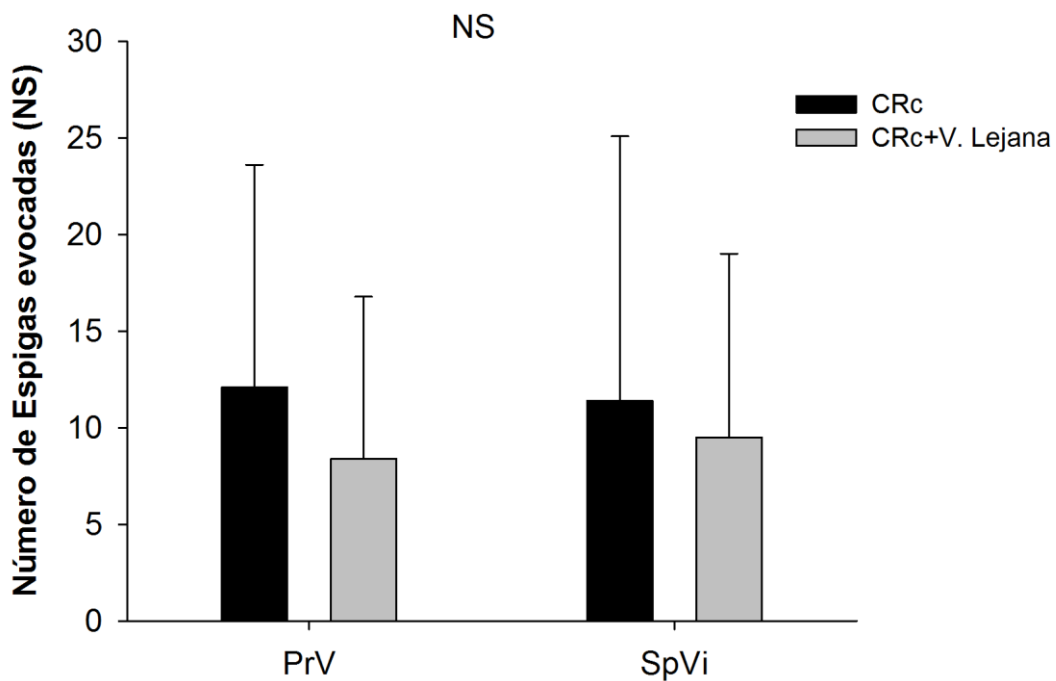
**Figura 37.** Latencias inicial (FL, izquierda) y de la segunda espiga (SL, derecha) en PrV y SpVi al estimular el CR central y bajo estimulación simultánea del CR central y una vibrisa lejana. Se observan diferencias significativas en las latencias mostradas entre los dos núcleos para la estimulación simultánea (\* p-valor < 0.05).

Al igual que la efectividad, las latencias no mostraron diferencias notables con respecto a la estimulación del CR central. En SpVi la latencia de la primera espiga es menor que PrV en el CR central, del mismo modo que en la estimulación simultánea llevada a cabo con la participación de la vibrisa lejana, apoyando la hipótesis de que el nivel de procesamiento neuronal a cargo de estos dos núcleos podría ser diferencial, además de que SpVi podría ejercer diferentes tipos de codificación en el procesamiento de la información, marcando su propio rol con respecto a la estimulación periférica.

### c) Efecto en el número de espigas evocadas.

El número medio de espigas (NS) que evoca PrV tras la estimulación del CR central, es de  $12.09 \pm 11.52$  ( $n=29$ ) valor muy similar al encontrado en SpVi ( $11.38 \pm 13.70$  espigas,  $n=31$ , para NS,  $p=0.83$ , t de Student).

El número de espigas evocadas (NS) por la estimulación del CR central al mismo tiempo que esta vibrisa lejana, fuera del CR, fue diferente con respecto a las espigas que evocó la estimulación del CR central (en PrV con NS de  $8.39 \pm 7.68$  espigas  $n=25$   $p=0.18$ , y para SpVi con NS  $9.50 \pm 10.88$  espigas,  $n=28$   $p=0.56$ ) pero estas diferencias no alcanzaron un valor significativo. Además tampoco hubo diferencias significativas entre el número de espigas que evocaron ambos núcleos.



**Figura 38.** Número de espigas evocadas, NS. Valores obtenidos por ambos núcleos, PrV y SpVi, en la estimulación del CR central, y en la estimulación simultánea de una vibrisa lejana y el CR central. El número de espigas evocadas no mostró diferencias significativas entre esta estimulación simultánea y la estimulación de la vibrisa principal o CR central.



**Tabla 19.** Valores promedio de las latencias, FL y SL, y el número de espigas evocadas, NS en PrV y SpVi tras la estimulación simultánea de la vibrisa lejana+CRc vs CRp+CRc. Se expresa el p-valor entre ellos.

### **PrV**

	<b>Lejana+CRc</b>			<b>CRp + CRc</b>			
	Media	SD	n	Media	SD	n	<i>p-valor</i>
FL	13.05	2.80	25	12.75	3.15	87	0.67
SL	23.59	15.79	22	22.58	16.16	82	0.79
NS	9,96	8,63	25	12,75	3,15	87	0,38

### **SpVi**

	<b>Lejana+CRc</b>			<b>CRp + CRc</b>			
	Media	SD	n	Media	SD	n	<i>p-valor</i>
FL	10.97	3.01	28	10.37	2.02	95	0.22
SL	16.21	7.50	31	17.18	10.81	95	0.66
NS	10,05	11,73	28	22,58	16,16	95	0,62

Una vez caracterizada la respuesta evocada por la estimulación conjunta del CR central con una vibrisa lejana comparamos sus valores con los que mostraron las respuestas evocadas por la estimulación del CR central con las vibrisas periféricas. Los valores de la citada respuesta no mostraron diferencias significativas para la RR ( $0.93 \pm 0.17$ ,  $n=25$ ,  $p=0.28$ , t-test, para PrV y  $0.99 \pm 0.038$ ,  $n=28$ ,  $p=0.23$ , t de Student para SpVi) ni para la proporción de la RR=1, en ninguno de los dos núcleos.

También se compararon los valores que mostraron tanto las latencias como el número de espigas que evocaron tras la estimulación, pero ninguno de ellas mostró un valor significativo en ninguno de los dos núcleos.

Estos resultados vuelven a sugerir que el número de respuestas en ambas condiciones experimentales es similar para ambos núcleos.

#### 4.3.6. Efectos excitadores y/o inhibidores de la estimulación de la vibrisa fuera del CR sobre la respuesta evocada por el CR central.

Para mostrar el posible efecto resultante de la estimulación simultánea de la vibrisa lejana y la vibrisa principal, en cada núcleo, restamos los promedios de los valores respuesta evocados por la citada estimulación, de los valores promedio mostrados por las respuestas evocadas de la vibrisa principal estimulada en solitario. Este valor depende del efecto provocado por la vibrisa en cada una de las variables, el cual aumentaba/disminuía según el efecto dominante resultante, como se explicó en materiales y métodos. Dicho valor podía mostrarse como positivo o negativo en promedio, lo que evidenciaba un efecto determinado, cuando este valor fue cero o el promedio no se identificó con ningún efecto se le catalogó “sin efecto”, teniendo en cuenta que la falta aparente de efecto al estimular ambas vibrisas podría deberse a la existencia de los diferentes efectos que al promediar se llegasen a contrarrestar.

El estudio que llevamos a cabo fue similar al anterior mostrado con las vibrisas adyacentes o CR periférico. De este modo también se clasificó el efecto de la vibrisa lejana sobre cada una de las variables estudiadas (FL, SL y NS) como:

i) excitadora (**E**), cuando la estimulación de la vibrisa lejana produce un incremento del número de espigas evocadas o un descenso de la latencia (tanto de FL como de SL).

ii) inhibidora (**I**), si la estimulación de la vibrisa lejana provocaba un descenso en el número de espigas evocadas por la estimulación de la vibrisa principal o un incremento de la latencia.

iii) sin efecto (**N**), cuando no se evidenciaban cambios en las variables de respuesta.

Igual que se hizo en el caso de la estimulación conjunta de la vibrisa principal con una adyacente, al estimular la principal con la lejana se obtuvieron efectos excitadores, inhibidores y registros sin efecto sobre la respuesta evocada por la estimulación de la vibrisa principal.

### ***a) Efecto inhibitor.***

El PrV mostró un efecto inhibitor alargando la latencia inicial en un 40.00% de las neuronas registradas, (10 de 25 registros) con un aumento de  $3.52 \pm 2.62$  ms; la segunda latencia también se mostró más lenta en un 40.91%, (9 de 22 registros) aumentando  $12.76 \pm 13.56$  ms. En SpVi este efecto inhibitor para la latencia inicial influyo en un 32.14%, (9 de 28 registros) elongando este tiempo en  $2.42 \pm 2.79$  ms; la segunda latencia también se mostró más lenta en un 28.57%, (8 de 28 registros) aumentando  $4.36 \pm 3.65$  ms.

Las respuestas evocadas con este efecto en PrV alcanzaron un 44.00%, (11 de 25 registros) evocando  $9.44 \pm 10.53$  espigas menos. Para SpVi este efecto lo alcanzó un 53.57% de las neuronas registradas (15 de 28 registros) evocando  $6.29 \pm 6.38$  espigas menos.

### ***b) Efecto excitador.***

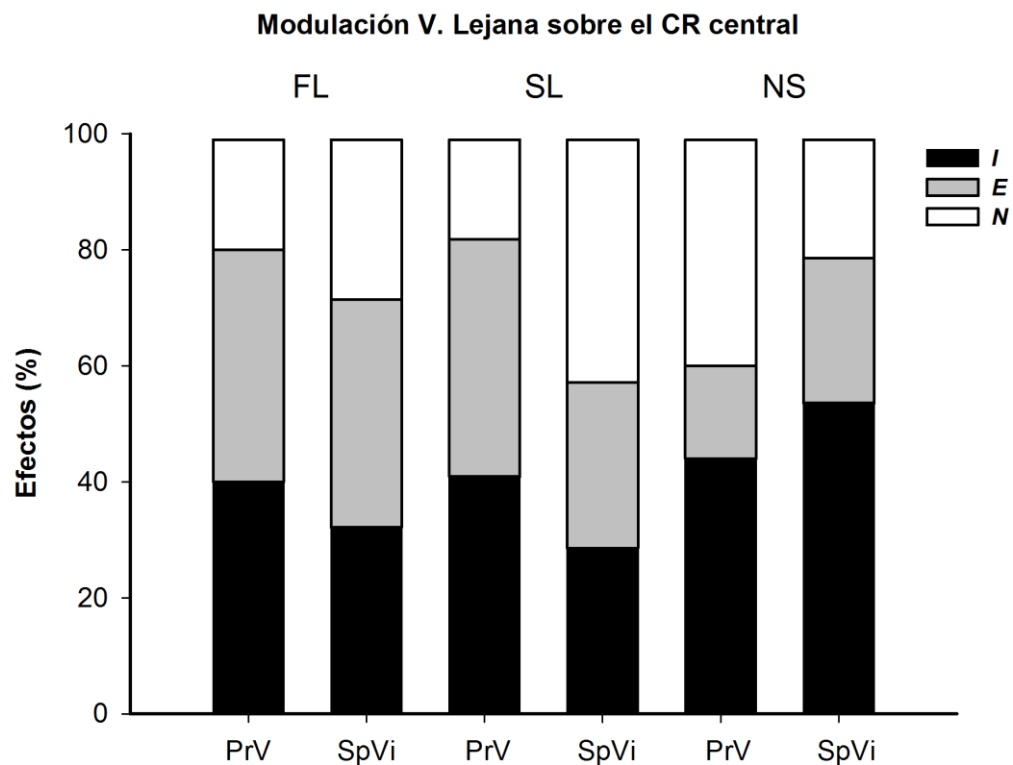
El efecto excitador (**E**), se produjo en PrV en el 40.00% de los registros, (10 de 25 registros), disminuyendo la latencia inicial FL, en  $2.42 \pm 2.38$  ms, mientras que la latencia a la segunda espiga (SL) lo hizo en  $5.23 \pm 3.53$  ms. para un 40.91%, (9 de 22 registros). El SpVi disminuyó su latencia inicial FL, en  $1.09 \pm 2.43$  ms. para el 39.29% (11 de 28 registros); siguiendo este mismo comportamiento el 28.57% (8 de 28 registros), mostrándose  $5.17 \pm 9.19$  ms. más rápida su segunda latencia SL.

El número de espigas asociado a este efecto aumentó en PrV para el 16.00% (4 de 25 registros) disparando  $6.34 \pm 7.20$  espigas más. En SpVi lo hizo en el 25.00%, (7 de 28 registros), evocando  $2.86 \pm 4.11$  espigas más.

### ***c) La falta de efecto.***

Una porción de las variables no mostró comportamiento diferencial (significativo) con respecto al valor de referencia mostrado por la vibrisa principal. Esta porción en PrV fue del 20.00%, (5 de 25 registros), mostrando una latencia inicial (FL) menor en

0,28±0,70 ms, seguida de una segunda latencia más lenta en 14,65±26,56 ms para un 18,18% (4 de 22 registros). De la misma manera SpVi no mostró comportamiento diferencial (significativo) para la latencia inicial (FL) en un 28,57%, (8 de 28), alargándose mínimamente en 0,017±0,09 ms. Similar comportamiento mostró la segunda latencia (SL) para un 42,86%, (12 de 28 registros), manifestándose 0,29±2,12 ms más lenta.



**Figura 39.** Clasificación en porcentaje de efectos dados, en PrV y SpVi por la estimulación de la vibrisa Lejana y la vibrisa principal simultáneamente, sobre cada una de las variables estudiadas FL, SL y NS como: inhibidor I, excitador E, sin efecto, N.

#### 4.3.7. Control de efectos del exterior del CR, por una vibrisa lejana.

En este apartado se estudiará la posible modulación ejercida por las vibrisa lejana evidenciada por la relación entre las variables respuesta y los efectos manifestados, identificando estas asociaciones el comportamiento de cada uno de los núcleos.

En PrV sólo dos de las vibrisas lejanas no tuvieron ningún efecto sobre la respuesta de del CR central y en SpVi solo una de ellas presentaba la misma falta de efecto sobre la respuesta de la vibrisa principal. Estas proporciones se mostraron similares a las obtenidas bajo estimulación simultánea de una vibrisa periférica junto a la vibrisa principal. De hecho, la distribución de patrones homogéneo, coherente y antagónico de las vibrisas lejanas no tenía ninguna diferencia significativa con la distribución mostrada por las vibrisas periféricas ( $p = 0.11$  en PrV y  $p = 0.31$  en SpVi, prueba de independencia Chi-cuadrado).

Por otra parte, teniendo en cuenta el efecto aislado sobre una única variable, tampoco se encontraron diferencias entre la distribución de los efectos **E**, **I** y **N** entre vibrisas lejanas y las periféricas (los valores de  $p > 0.05$ , prueba de independencia Chi-cuadrado).

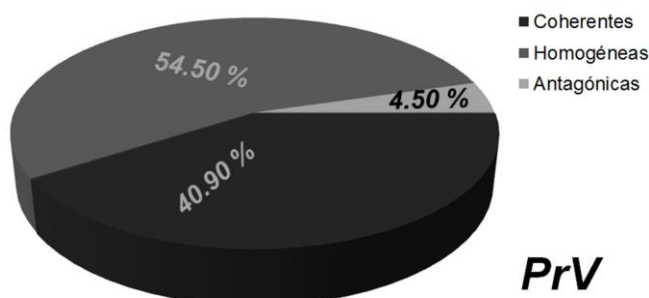
La media de los cambios en los valores de las variables respuesta evocadas por la estimulación simultánea del CR central y una vibrisa lejana, no difieren de los mostrados por la estimulación simultánea del CR central y el CR periférico. En PrV los efectos tanto excitatorios como inhibitorios sobre la latencia inicial mostraron cambios ( $p=0.025$  y  $p=0.009$ , *t* de Student) y en SpVi los efectos inhibitorios para la segunda latencia (SL) también lo hicieron ( $p=0.012$ , *t* de Student). Las demás comparaciones no mostraron diferencias significativas (todos los  $p$ -valores  $> 0.05$ , *t* de Student).

#### **4.3.8. Heterogeneidad de efectos de las vibrisas lejanas sobre las variables estudiadas.**

Los efectos mixtos manifestados por la mayoría de las neuronas, de manera independiente para cada variable los denominamos, como mencionamos anteriormente: inhibitor, excitador o diferente, o simplemente sin efecto, cuando cada variable manifestó un comportamiento desigual. Sin embargo la expresión del mismo tipo de efecto presentado a través de dos o más variables, como ya expusimos, se caracterizó mediante los mencionados comportamientos globales homogéneo, coherente o antagónico.

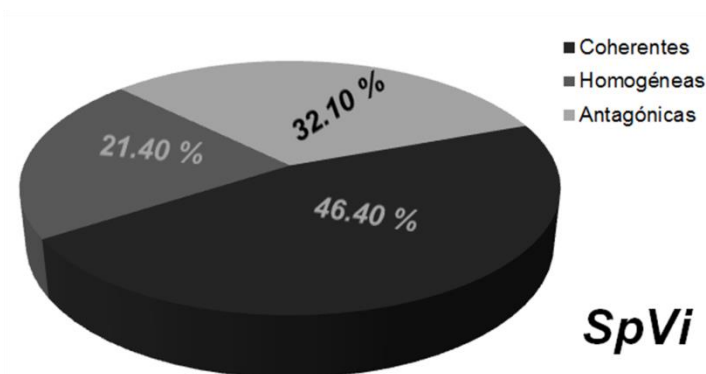
En PrV la mayoría de las vibrisas lejanas se mostraron homogéneas, predominando los comportamientos inhibitorios (es decir, el mismo efecto seguido a través de las tres variables, 12 de 22, 54.50%), aunque el efecto coherente lo mostraron

un alto número de vibrisas (es decir, el mismo efecto en una o dos variables y sin efecto en las restantes,  $n=9$ , 40.90%). Sin embargo sola una vibrisa lejana, ajena al CR (4.50%) mostró un efecto antagonista (es decir, efecto distinto en al menos dos variables).



**Figura 40.** Gráfico circular de PrV con el porcentaje de efectos distintos sobre cada una de las tres variables respuesta catalogados globalmente como comportamientos neuronales: Homogéneo, Coherente y Antagónico.

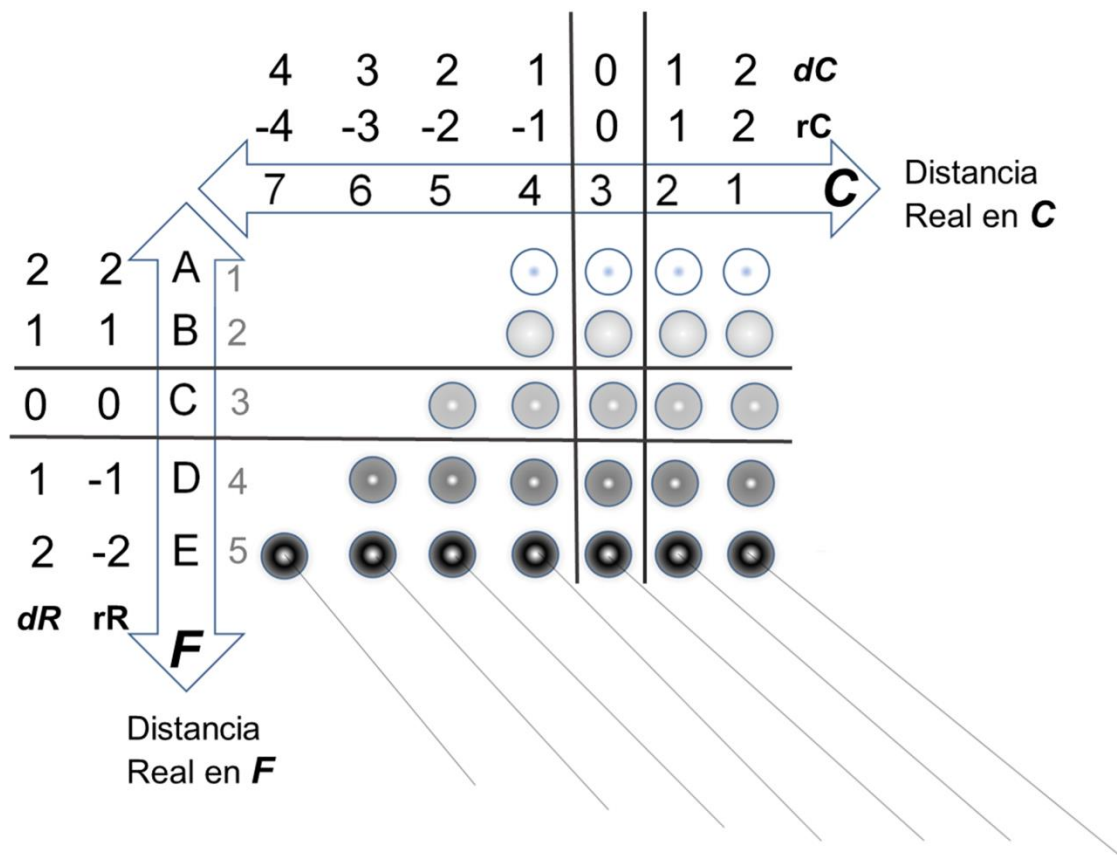
La manifestación más común en SpVi fue el comportamiento coherente (46.40% de la DWs, 13 de 28) aunque efectos homogéneos por la estimulación de la vibrisa lejana se mostraron en el 21.40% (6 de 28). El 32.10% evidenció un comportamiento antagonístico ( $n=9$ ).



**Figura 41.** Gráfico circular de SpVi con el porcentaje de efectos distintos sobre cada una de las tres variables respuesta catalogados globalmente como comportamientos neuronales: Homogéneo, Coherente y Antagónico.

#### 4.3.9. Efecto de la posición de la vibrisas periféricas y las vibrisas lejanas con respecto a la respuesta evocada de la vibrisa principal por la estimulación simultánea.

De igual modo que existe una relación entre la posición de la vibrisa principal y la respuesta evocada en la neurona, podría existir una relación entre el efecto que tiene



**Figura 42.** Simulación gráfica de la matriz de las vibrisas situadas en el hocico de la rata. Como se muestra gráficamente en este caso la PW o vibrisa principal es C3, cuya nomenclatura define el valor real de su posición, de la misma manera que la nomenclatura de las vibrisas adyacentes o AWs o lejanas, define también su posición. En cambio si la referencia para asignar la posición es la vibrisa que se muestra como PW en este caso C3, con respecto a las demás, esta adquirirá un valor de cero para definir su posición, tanto para la fila F, como para la columna C, adquiriendo las AWs o las vibrisas lejanas un valor ascendente o descendente (positivo o negativo) o distancia relativa tanto en filas como en columnas, rR y rC y también una distancia dR y dC, si el valor de esta distancia se mide en términos absolutos respectivamente, desde la PW.

una vibrisa sobre la respuesta evocada por la vibrisa principal y la posición que ocupa dicha vibrisa. Para explorar la posible influencia de la posición del bigote en el efecto dado por la respuesta evocada de la vibrisa principal se ha representado mediante mapas de contornos las diferencias entre la latencia inicial (FL), la segunda latencia (SL) o el número de espigas evocadas (NS) en función de la posición (fila y columna) de la vibrisa estimulada junto con la principal. En este caso en vez de valores reales de fila y columna usamos la posición relativa (fila relativa a una posición de la columna,  $rR$  y  $rC$  respectivamente) tomando como referencia la posición de la vibrisa principal o la distancia en valor absoluto a la vibrisa principal ( $dR$ , distancia en la dimensión de la fila, distancia  $dC$  en la dimensión de la columna).

#### 4.3.10. Control de efectos por la distancia a la PW.

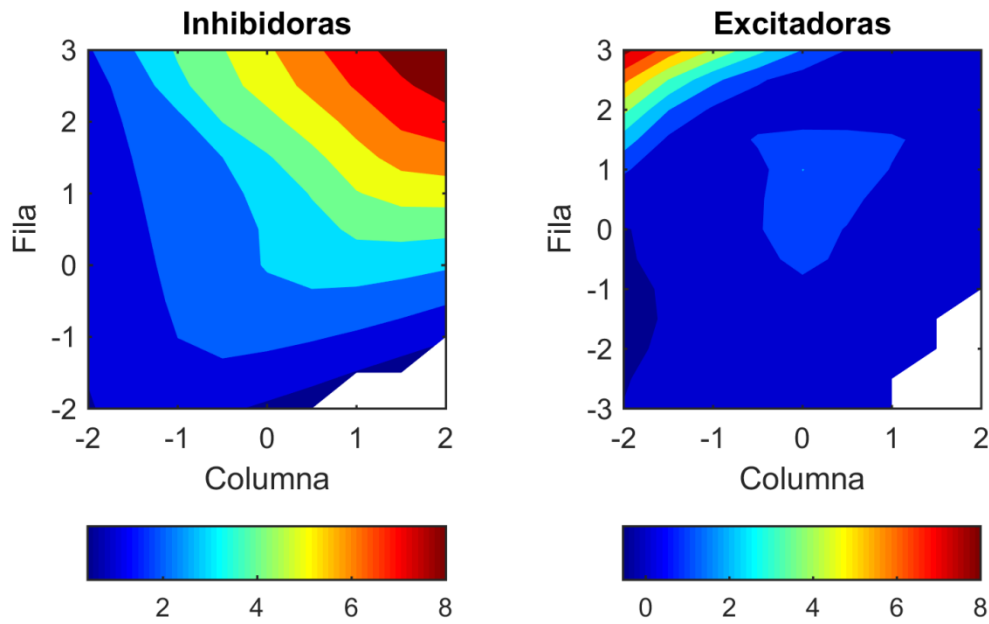
Una vez estudiados estos mapas parece observarse que en PrV las distancias que influyen son las absolutas a la vibrisa principal, mientras que en SpVi los efectos parecen depender de la posición relativa a dicha vibrisa. En resumen, las relaciones encontradas son las siguientes:

##### *a) Latencia FL:*

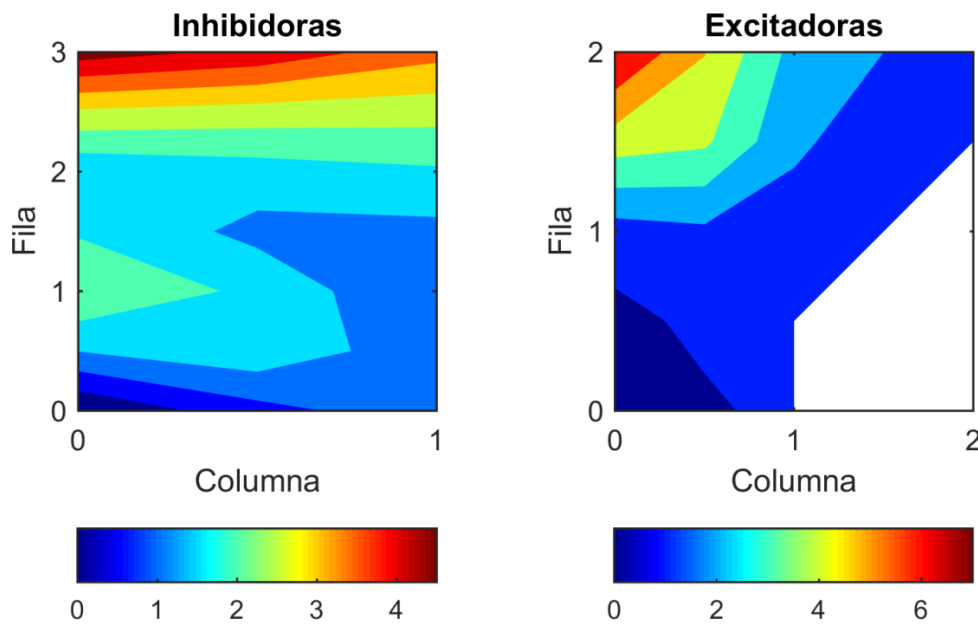
- En PrV con respecto a los efectos inhibidores parece claro que cuanto más alejada se encuentra la vibrisa en la fila, mayor amplitud tiene dicha inhibición (esto es, la aparición de la espiga se retrasa), mientras que no parece existir un efecto de la columna para esta latencia de la primera espiga. En el caso de los efectos excitadores, parece existir una interacción entre fila y columna de manera que cuanto más cercana se encuentra la vibrisa en la columna y más alejada en la fila, mayor es la amplitud de la excitación.

- En SpVi el comportamiento observado es diferente. En el caso de los efectos inhibidores, existe una interacción entre fila y columna de manera que cuanto más dorsal es la fila y más caudal la columna mayor es la inhibición y cuanto más rostro-ventral se encuentra la vibrisa menor es la inhibición. En el caso de la excitación no parece que exista ninguna dependencia de la posición de la vibrisa.





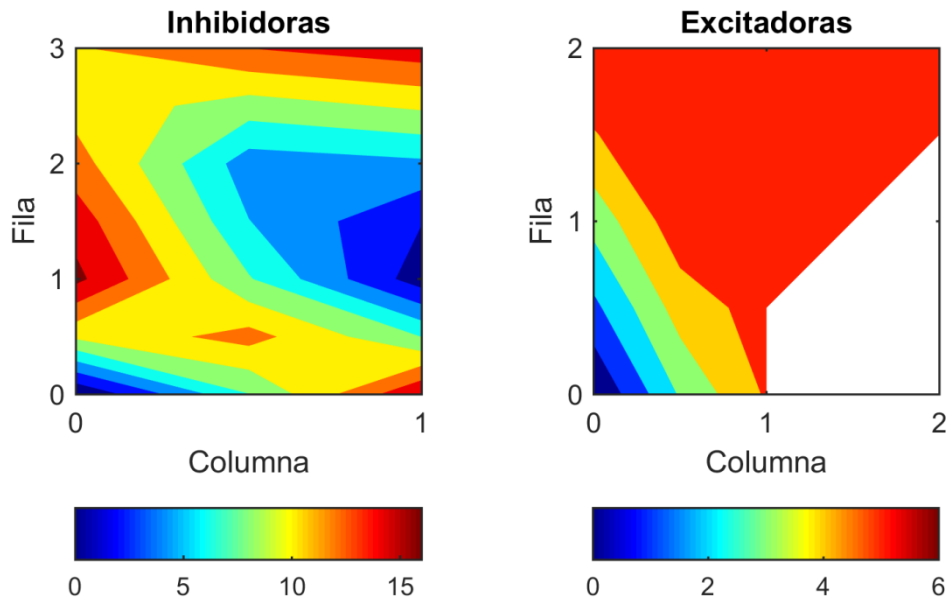
**Figura 43.** Mapa de contornos del cambio producido en la latencia de la primera espiga al estimular de forma simultánea la vibrisa principal con otra vibrisa de la matriz en PrV. Se muestran por separado los efectos inhibidores de los excitadores. Los valores de fila y columna representan la distancia absoluta a la vibrisa principal de la otra vibrisa estimulada.



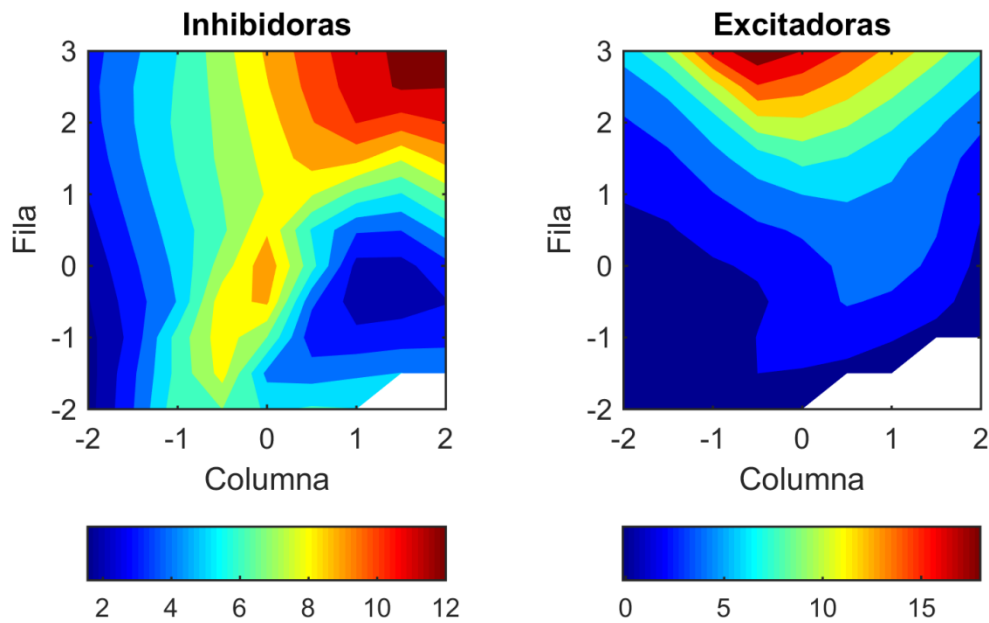
**Figura 44.** Mapa de contornos del cambio producido en la latencia de la primera espiga al estimular de forma simultánea la vibrisa principal con otra vibrisa de la matriz en SpVi. Se muestran por separado los efectos inhibidores de los excitadores. Los valores de fila y columna representan la distancia relativa a la vibrisa principal de la otra vibrisa estimulada.

### ***b) Latencia SL:***

- En el caso de los cambios producidos en la aparición de la segunda espiga, no parece existir una dependencia de la posición para los efectos inhibidores en ninguno de los dos núcleos. En el caso de los efectos excitadores, en PrV la fuerza de la excitación aumenta en sentido dorsocaudal mientras que en SpVi existe un efecto claro de la fila de manera que aumenta la fuerza de la excitación en sentido dorsal y disminuye en sentido ventral respecto a la vibrisa principal.



**Figura 45.** Mapa de contornos del cambio producido en la latencia de la segunda espiga al estimular de forma simultánea la vibrisa principal con otra vibrisa de la matriz en PrV. Se muestran por separado los efectos inhibidores de los excitadores. Los valores de fila y columna representan la distancia absoluta a la vibrisa principal de la otra vibrisa estimulada.

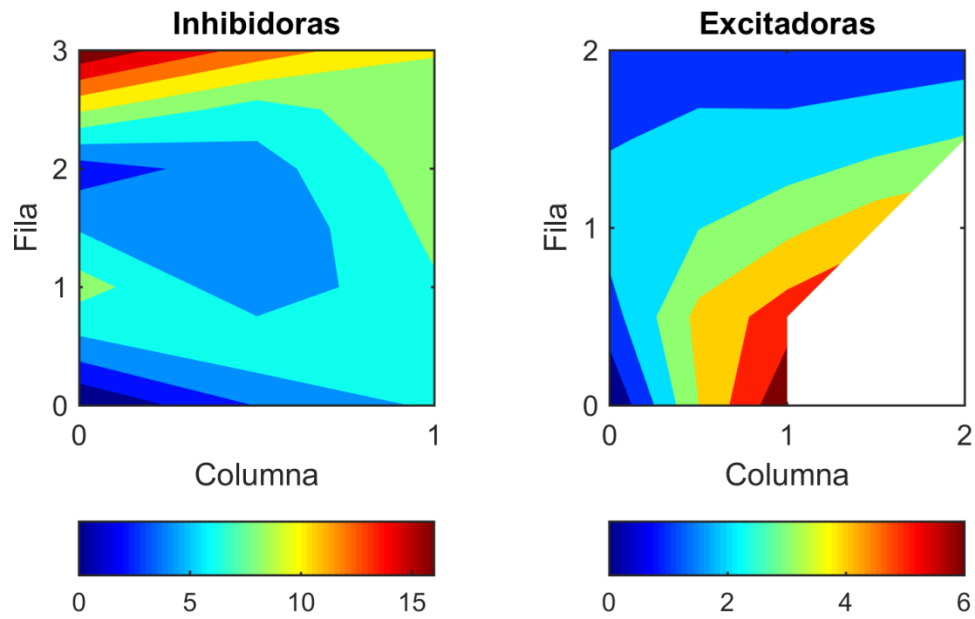


**Figura 46.** Mapa de contornos del cambio producido en la latencia de la segunda espiga al estimular de forma simultánea la vibrisa principal con otra vibrisa de la matriz en SpVi. Se muestran por separado los efectos inhibidores de los excitadores. Los valores de fila y columna representan la distancia absoluta a la vibrisa principal de la otra vibrisa estimulada.

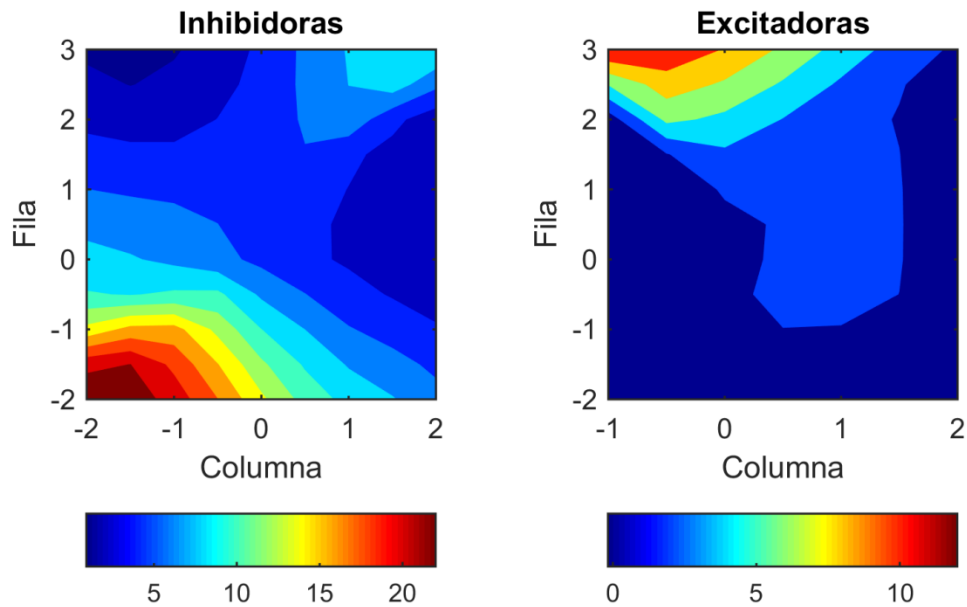
### c) Número de espigas evocadas:

- En cuanto al cambio producido en el número de espigas, no se observa una relación en PrV para los efectos inhibidores, mientras que los excitadores aumentan en fuerza conforme la fila está más cerca de la vibrisa principal y la columna más lejos.

- En SpVi el comportamiento de los efectos inhibidores es algo complejo, ya que parecen aumentar en intensidad conforme la vibrisa se aleja de la principal en la diagonal que va de la posición más ventro-rostral a la más dorso-caudal, mientras que dicha intensidad disminuye con la distancia a la vibrisa principal en la otra diagonal, conformada por el eje dorso-rostral a ventro-caudal. En el caso de los efectos excitadores, existe un claro efecto de la fila, de manera que la intensidad de la excitación aumenta en sentido dorsal y disminuye ventralmente a la vibrisa principal.



**Figura 47.** Mapa de contornos del cambio producido en el número de espigas al estimular de forma simultánea la vibrisa principal con otra vibrisa de la matriz en PrV. Se muestran por separado los efectos inhibitorios de los excitadores. Los valores de fila y columna representan la distancia absoluta a la vibrisa principal de la otra vibrisa estimulada.



**Figura 48.** Mapa de contornos del cambio producido en el número de espigas al estimular de forma simultánea la vibrisa principal con otra vibrisa de la matriz en SpVi. Se muestran por separado los efectos inhibitorios de los excitadores. Los valores de fila y columna representan la distancia relativa a la vibrisa principal de la otra vibrisa estimulada.

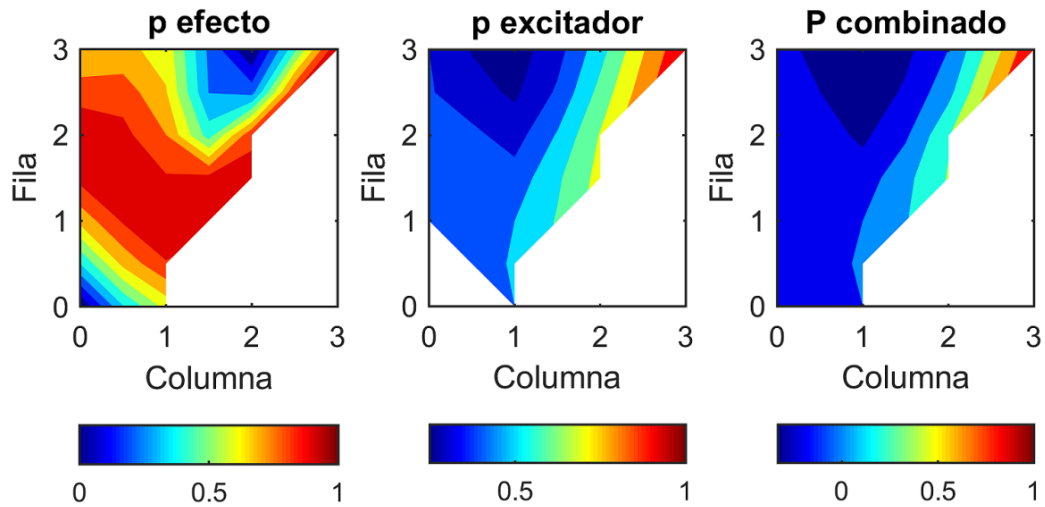
#### 4.3.11. Control de efectos de modulación en base a la posición con respecto a la PW.

Se estudió la relación entre la posición del bigote y la probabilidad de ejercer cierta modulación en la respuesta da la vibrisa principal (es decir excitatoria, inhibitoria o ningún efecto) mediante mapas de contornos. Primero se representó la probabilidad de ejercer efecto (codificando como 0 cuando no hay efecto y 1 cuando sí lo hay) frente a la posición de la vibrisa estimulada. En este caso los valores cercanos a cero indican una baja probabilidad de ejercer efecto y los cercanos a uno una alta probabilidad. Además se ha representado la probabilidad de que, entre aquellas vibrisas que ejercen efecto, este sea inhibitorio (codificado como cero) o excitatorio (codificado como uno) frente a la posición de la vibrisa. En este caso los valores cercanos a cero indican una baja probabilidad de que el efecto sea excitatorio, mientras que valores cercanos a uno indican una alta probabilidad de que el efecto ejercido sea excitatorio. Finalmente se ha representado para cada vibrisa la frecuencia “conjunta” de estos efectos. Para ello se han codificado las vibrisas que no ejercen efecto como 0, las que ejercen efecto y es inhibitorio como -1 y las que lo ejercen pero excitatorio como 1. De este modo la escala en estas gráficas se encuentra entre -1 y 1, que indica que todos los efectos son inhibitorios o excitatorios respectivamente (el cero indicaría una falta total de efecto entre las vibrisas que se encuentran en esa posición).

El estudio de los mapas de contornos indica:

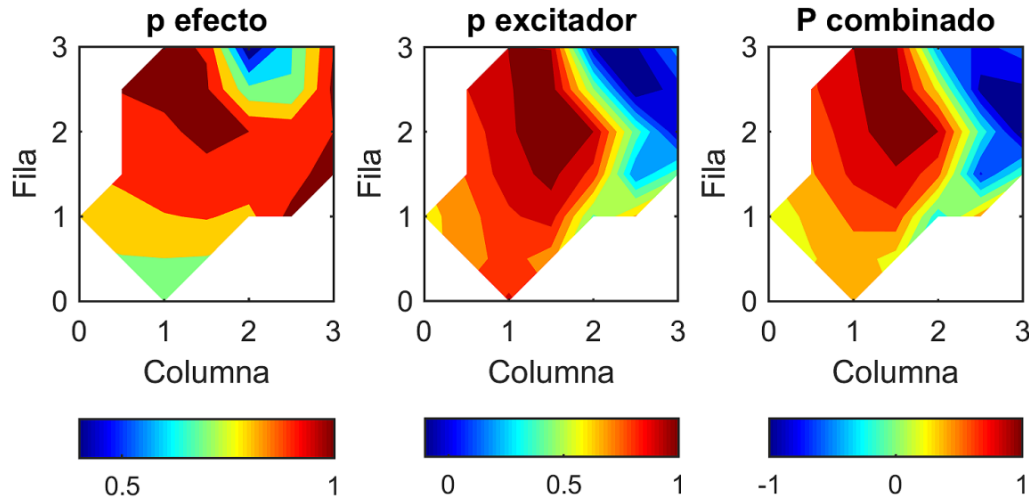
##### **a) Latencia FL:**

- Para la primera latencia en PrV, la probabilidad de ejercer un efecto es baja, tanto en la dimensión fila como en la columna, para las vibrisas cercanas a la vibrisa principal, aumentado esta probabilidad según se aleja la fila y/o la columna. Cuando la vibrisa se aleja demasiado de la vibrisa principal, de nuevo aumenta la probabilidad de no ejercer efecto alguno sobre la primera latencia. En cuanto al tipo de efecto ejercido, parece que lo determinante es la posición en la columna, de manera que cuanto más alejada se encuentra la columna de la de la vibrisa principal más aumenta la probabilidad de que el efecto sea excitatorio.



**Figura 49.** Probabilidad de que al estimular simultáneamente la vibrisa principal y otra vibrisa aparezca un efecto (izquierda, 0=no efecto, 1=efecto), de que si aparece un efecto este sea inhibitor (0) o excitador (1) (centro) y promedio de los efectos (derecha, -1=inhibición, 0=no efecto, 1=excitación) en PrV en función de la fila y la columna para la latencia de la primera espiga.

- En SpVi el efecto es algo diferente. La probabilidad de ejercer un efecto aumenta al alejarnos de la PW, tanto a lo largo de la fila como de la columna, hasta que la vibrisa está suficientemente lejana, donde esta probabilidad comienza a disminuir (haciéndose prácticamente cero para la fila 3 y columna 2). En cuanto al efecto ejercido, la probabilidad de que sea excitatorio aumenta alrededor de la vibrisa principal, mientras que los efectos inhibitorios se dan en las vibrisas más lejanas, tanto en la fila como en la columna.

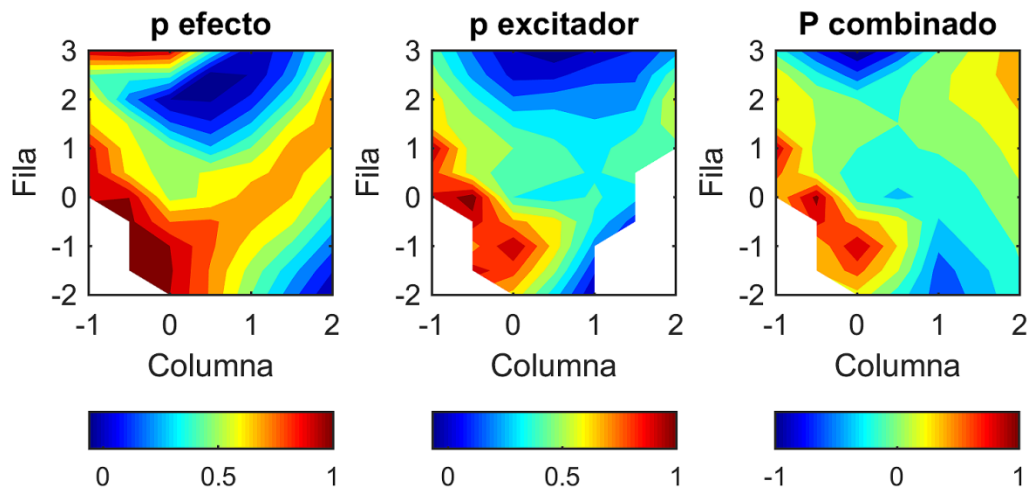


**Figura 50.** Probabilidad de que al estimular simultáneamente la vibrisa principal y otra vibrisa aparezca un efecto (izquierda, 0=no efecto, 1=efecto), de que si aparece un efecto este sea inhibidor (0) o excitador (1) (centro) y promedio de los efectos (derecha, -1=inhibición, 0=no efecto, 1=excitación) en SpVi en función de la fila y la columna para la latencia de la primera espiga.

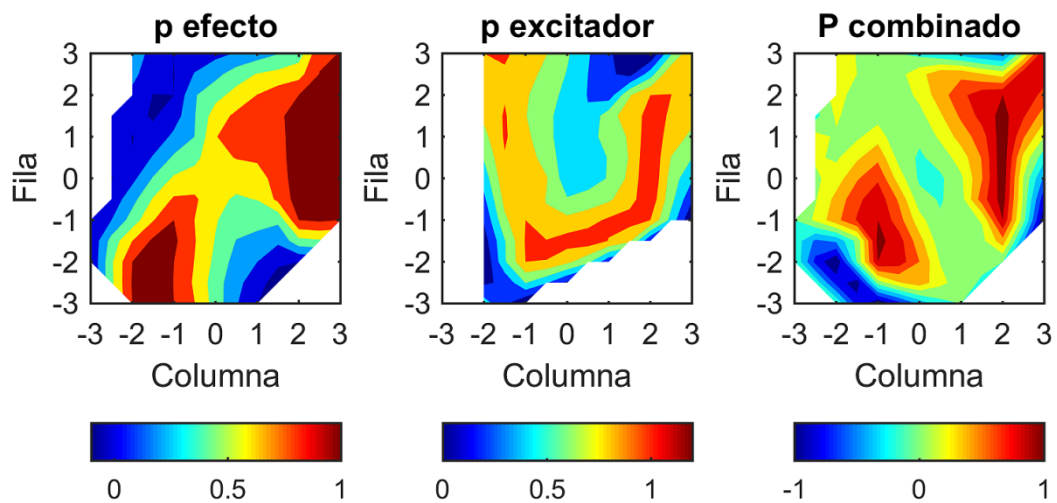
### **b) Latencia SL:**

Para la segunda latencia, estas probabilidades parecen depender de la posición relativa de la vibrisa estimulada respecto a la principal más que de la distancia absoluta a la misma, tanto en PrV como en SpVi. En cualquier caso los mapas obtenidos para la probabilidad de ejercer efecto y para la probabilidad de encontrar un efecto u otro no parecen presentar ningún patrón que indique una dependencia de la posición en ninguno de los dos núcleos. Los mapas combinados en cambio presentan ciertas tendencias. Así:

- En PrV alrededor de la vibrisa principal predomina la falta de efecto mientras que al alejarse la vibrisa estimulada en la dimensión columna aumentan paulatinamente los efectos excitadores. En cambio, al alejarse en la dimensión fila, especialmente en la columna a la que pertenece la vibrisa principal, aumentan con la distancia los efectos inhibidores.



**Figura 51.** Probabilidad de que al estimular simultáneamente la vibrisa principal y otra vibrisa aparezca un efecto (izquierda, 0=no efecto, 1=efecto), de que si aparece un efecto este sea inhibitor (0) o excitador (1) (centro) y promedio de los efectos (derecha, -1=inhibición, 0=no efecto, 1=excitación) en PrV en función de la fila y la columna para la latencia de la segunda espiga.



**Figura 52.** Probabilidad de que al estimular simultáneamente la vibrisa principal y otra vibrisa aparezca un efecto (izquierda, 0=no efecto, 1=efecto), de que si aparece un efecto este sea inhibitor (0) o excitador (1) (centro) y promedio de los efectos (derecha, -1=inhibición, 0=no efecto, 1=excitación) en SpVi en función de la fila y la columna para la latencia de la segunda espiga.



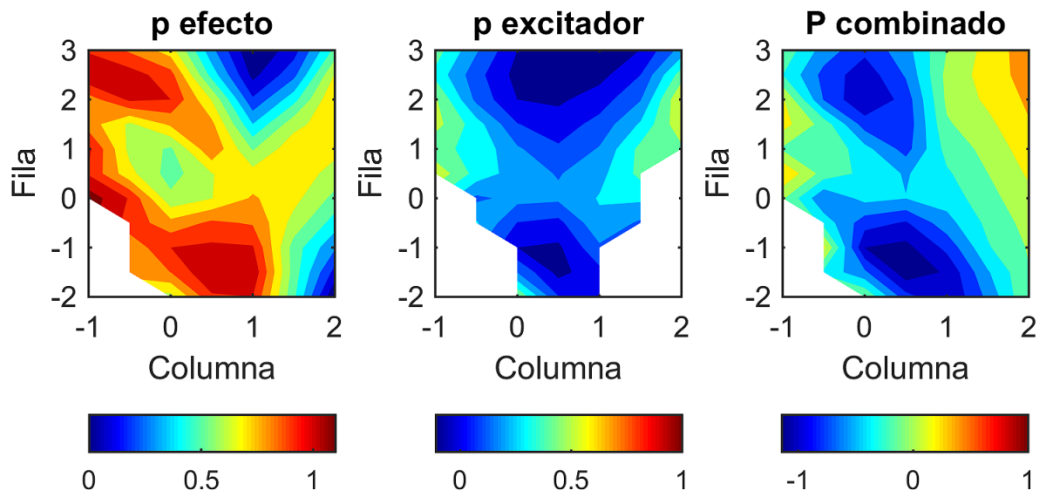
- En SpVi, las vibrisas que se encuentran en la diagonal de dorso-rostral a ventro-caudal, presentan falta de efecto o un efecto ligeramente inhibitor en promedio, mientras que entre las que ocupan la otra diagonal aumenta la frecuencia de efectos excitadores con la distancia a la PW hasta alcanzar un máximo y luego aumenta paulatinamente la frecuencia de efectos inhibidores con la distancia.

### *c) Número de espigas evocadas:*

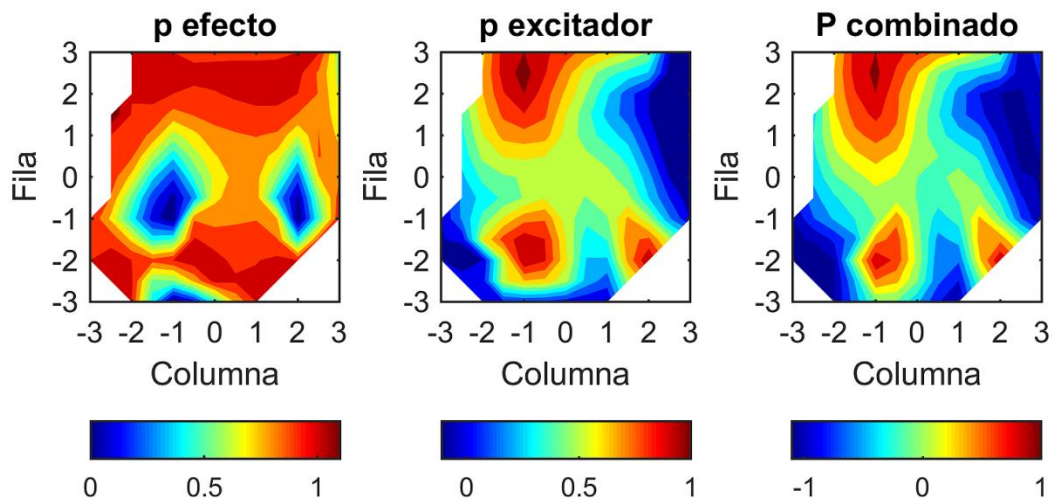
En el caso del número de espigas, también es la posición relativa la que parece influir sobre esta variable.

- En PrV la probabilidad de que exista efecto aumenta en sentido rostral y ventral, mientras que parece disminuir caudal y, sobre todo, dorsalmente. La probabilidad de existir un efecto inhibitor aumenta con la distancia en la misma columna en la que se encuentra la vibrisa principal en dirección dorso-ventral, mientras que la probabilidad de efecto excitador aumenta levemente al alejarse la fila de la PW. En conjunto, alrededor de la PW predomina la falta de efecto, aumentado la frecuencia de efectos inhibidores en la misma columna de la PW según esté alejada la vibrisa estimulada tanto dorsal como ventralmente y aumenta la frecuencia de efectos excitadores al alejarse en la fila, pero levemente.

- En SpVi parece que la distribución es justo la contraria, aumentando con la distancia la frecuencia de efectos excitadores en la misma columna que la PW, mientras que al alejarse en la fila aumenta la frecuencia de vibrisas sin efecto y, según se aleja más la fila, aumenta la frecuencia de efectos inhibidores.



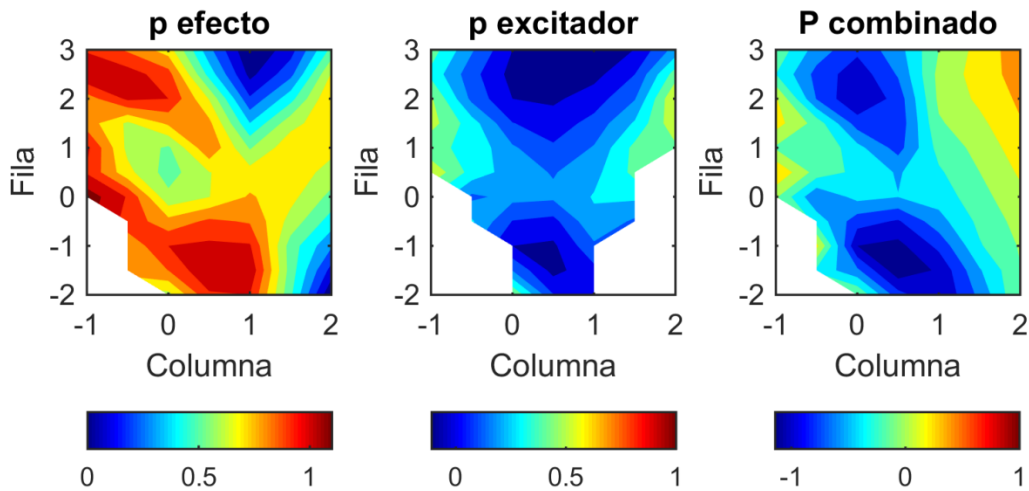
**Figura 53.** Probabilidad de que al estimular simultáneamente la vibrisa principal y otra vibrisa aparezca un efecto (izquierda, 0=no efecto, 1=efecto), de que si aparece un efecto este sea inhibitor (0) o excitador (1) (centro) y promedio de los efectos (derecha, -1=inhibición, 0=no efecto, 1=excitación) en PrV en función de la fila y la columna para el número de espigas.



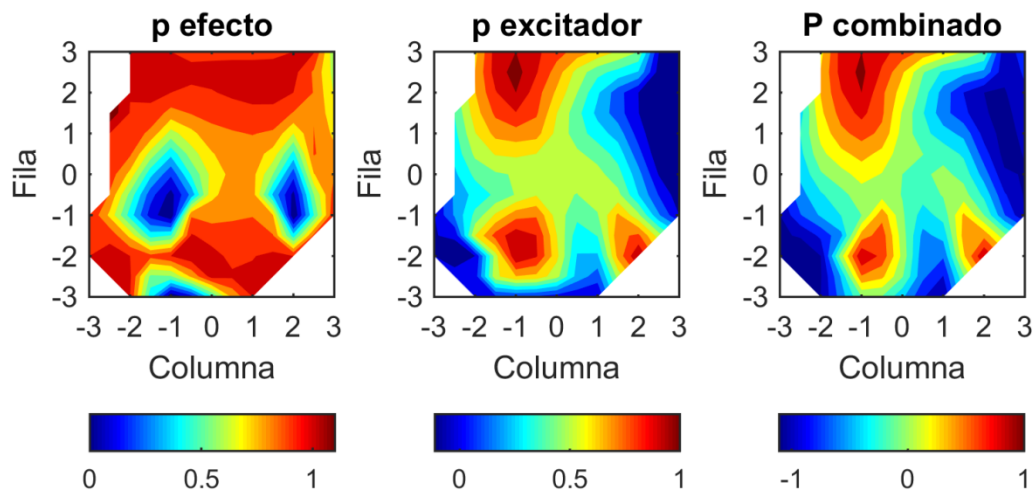
**Figura 54.** Probabilidad de que al estimular simultáneamente la vibrisa principal y otra vibrisa aparezca un efecto (izquierda, 0=no efecto, 1=efecto), de que si aparece un efecto este sea inhibitor (0) o excitador (1) (centro) y promedio de los efectos (derecha, -1=inhibición, 0=no efecto, 1=excitación) en SpVi en función de la fila y la columna para el número de espigas.

#### 4.3.12. Representación del CR promedio.

Finalmente se ha representado el promedio del efecto en cada vibrisa para obtener un campo receptivo promedio.



**Figura 55.** Promedio de cada variable en función de la posición de la vibrisa estimulada respecto de la principal en PrV.



**Figura 56.** Promedio de cada variable en función de la posición de la vibrisa estimulada respecto de la principal en SpVi.

- En PrV, el efecto sobre la primera espiga es prácticamente inexistente en toda la matriz de vibrisas, excepto en la vibrisa inmediatamente ventral a la vibrisa principal, donde hay un efecto neto excitador y la más alejada en la misma columna, en la que hay un efecto netamente inhibitor. El efecto sobre la segunda espiga es prácticamente inexistente excepto en sentido ventrocaudal, donde se produce un progresivo aumento de la inhibición. El efecto sobre el número de espigas es inhibitor en casi toda la matriz de vibrisas.

- En SpVi el efecto sobre la latencia de la primera espiga es excitador en casi toda la matriz excepto la fila más dorsal. Sobre la latencia de la segunda espiga, alrededor de la PW no hay efecto y existe un efecto excitatorio neto de las filas más dorsales. En el caso del número de espigas en casi toda la matriz hay un efecto neto inhibitor, excepto en las filas dorsales de la misma columna de la vibrisa principal, donde se produce un efecto excitador.



## V. DISCUSIÓN

---



## **5.1. COMPORTAMIENTO ELECTROFISIOLÓGICO DE LOS NÚCLEOS PRV Y SPVI.**

### **5.1.1. Caracterización básica de la respuesta evocada por la estimulación de las vibrisas.**

La información proveniente de las vibrisas llega a la corteza somatosensorial a través de dos vías paralelas, lemniscal y paralemniscal, que se originan a nivel del tronco del encéfalo en el PrV y en el SpVi respectivamente. En esta Tesis se han caracterizado distintos aspectos de su actividad neuronal poniendo en evidencia las notables diferencias en la neurofisiología de las neuronas de los dos núcleos, tanto en reposo como bajo estimulación de las vibrisas, y se han obtenido evidencias de que las dos vías procesan y transmiten diferentes aspectos complementarios de la información somatosensorial.

Las variables consideradas fueron (1) la extensión del campo receptivo, CR o número de vibrisas que provocan un cambio en la actividad de la neurona; (2) la latencia inicial, FL o tiempo que transcurre entre la deflexión de la vibrisa y la primera respuesta neuronal evocada; (3) la latencia secundaria, SL o tiempo que transcurre entre la deflexión de la vibrisa y la segunda respuesta neuronal a dicho estímulo; (4) el número de espigas, NS número de espigas evocadas por la estimulación de la vibrisa en un intervalo de tiempo post-estímulo; (5) la efectividad, RR o número de estímulos que evocan una respuesta neuronal medible frente al total de estímulos aplicados a la PW-vibrisa principal y a las AWs-vibrisas adyacentes; y (6) la proporción de neuronas que alcanzaron la tasa de respuesta máxima  $RR=1$ .

En relación al tamaño de los campos receptivos, los de las neuronas del PrV fueron típicamente más pequeños que los de las neuronas de SpVi ( $1.24 \pm 0.57$  vibrisas en PrV frente a  $2.19 \pm 1.30$  vibrisas en SpVi) conformados mayoritariamente por una única vibrisa en el PrV (82.76% de los casos) y dos o más en el SpVi (58% de los casos, 2-11 vibrisas). Estas diferencias tanto en la extensión como en la variabilidad de los campos receptivos entre PrV y SpVi concuerda con el resto de estudios realizados, teniendo en cuenta que muchos de ellos utilizaron una metodología de estimulación de las vibrisas claramente diferente (mecánica y/o direccional) a la usada aquí, pues en este trabajo se usó un jet que emitía chorros de aire a una distancia de 10 mm de la vibrisa (ver materiales y métodos) (Minnery and Simons 2003) (Gibson 1987; Jacquin



1989; Jacquin, Barcia, and Rhoades 1989; Jacquin, Golden, and Rhoades 1989; Jacquin, Mooney, and Rhoades 1986; Veinante and Deschenes 1999). Timofeeva et al. (Timofeeva et al. 2004), utilizando una estimulación diferente por cortar y aislar la vibrisa concreta, encuentran un 85% de los campos receptivos en PrV formados por una vibrisa principal y de 1-4 vibrisas adyacentes, mientras que sólo un 15% de las neuronas que respondan a más de 4 vibrisas (Minnery and Simons 2003). En el SpVi, Phelan et al., y Furuta et al. (Furuta, Nakamura, and Deschenes 2006; Phelan and Falls 1989b) ponen de manifiesto una organización anisotrópica de los campos receptivos con respecto a la topografía, la magnitud de respuesta y grado de ajuste angular, además de una alta consistencia de preferencia direccional con un claro sesgo de afinación para las células de proyección situadas en la parte rostral con un 86% de las neuronas registradas en la zona rostral de SpVi que responden a múltiples vibrisas con un campo receptivo promedio de  $9.53 \pm 4.80$  vibrisas de las cuales un 14% da respuesta a un solo bigote y el resto de 2 a 22. Sin embargo, en la zona caudal del núcleo, el 50% de las neuronas se muestran sensibles a una sola vibrisa, mientras que las restantes lo hacen con 2 a 10 vibrisas, con un tamaño promedio del campo receptivo de  $4.80 \pm 3.30$  vibrisas, mostrándose estadísticamente significativo el tamaño del campo receptivo entre las células de proyección rostral y caudal. Los registros realizados en nuestro trabajo se muestran semejantes a este 50% restante registrados en la parte caudal del núcleo, a pesar de que nuestro promedio del CR calculado es algo inferior, la variabilidad se mostró entre 1 y 11 vibrisas, pudiéndose evidenciar cierta influencia de la diferente técnica de estimulación utilizada. Friedberg et al., estudiaron los CRs en estos núcleos antes y después de la lesión de sus células con ácido kaínico. El resultado fue que cada neurona de PrV registrada en animales intactos evocaba respuesta a un promedio de  $3.20 \pm 1.20$  vibrisas y tras la lesión a  $1.07 \pm 0.31$ , comprobando además que en la siguiente estación de la vía lemniscal, VPM ocurría una reducción similar del CR ( $2.94 \pm 0.95$  vibrisas antes y  $1.05 \pm 0.22$  después de la lesión). En SpVi sus agregados respondieron de promedio  $7.52 \pm 4.25$  vibrisas, pero la lesión provocó una dramática reducción del CR a  $1.47 \pm 1.07$  vibrisas. Por lo que afirman que la síntesis de campos receptivos envolventes en estaciones subcorticales se basa casi exclusivamente en proyecciones intersubnucleares desde el complejo trigeminal espinal hasta el PrV (Friedberg, Lee, and Ebner 2004).

La estimulación de la vibrisa principal evoca una primera espiga en el PrV con una latencia inicial media de  $13.04 \pm 3.38$  ms, mientras que la segunda espiga aparece a los  $19.12 \pm 6.72$  ms. En el SpVi la latencia inicial es significativamente inferior

( $10.97 \pm 3.01$ ms) mientras no se aprecian diferencias con el PrV en la aparición de la segunda espiga ( $16.21 \pm 7.50$ ms). En este sentido parece que el núcleo SpVi procesa más rápidamente la información proveniente de un estímulo externo (Lavallee et al. 2005; Sosnik, Haidarliu, and Ahissar 2001a; Veinante, Jacquin, and Deschenes 2000). Estos datos, que indican que SpVi responde antes que PrV se contradice con algunos de los estudios ya publicados (Moreno, García-Gonzalez, et al. 2005; Sánchez-Jiménez, Torets, and Panetsos 2013). Dependiendo del modo de conteo de la aparición del primer pico a través de los PSTH los tiempos promedios de las latencias pueden ser semejantes entre los dos núcleos como sugirieron Moreno et al. (Moreno, Garcia-Gonzalez, et al. 2005), aunque como mostramos, si este modo de conteo es más certero, se pueden evidenciar ciertas diferencias. El tiempo que transcurre entre la deflexión de la vibrisa y la primera respuesta neuronal evocada es una indicación de la velocidad de respuesta del sistema nervioso ante un estímulo del medio externo y probablemente también de la codificación y el procesamiento de la información, mientras que el tiempo de aparición de la segunda espiga y su variabilidad sólo pueden estar implicados en el procesamiento y codificación de la información, pues autores como Ahissar se apoyan en la componente azarosa que podría tener el disparo de la primera espiga o latencia inicial, pues existe la posibilidad de que esté afectada por la excitabilidad celular y aunque no debería servir como base para la estimación del retraso de la activación entre diferentes poblaciones neuronales, aclara que si es relevante para la mayoría de “cálculos” neuronales. En base a esto Ahissar sugiere que no hay una única definición de latencia pues ésta ha de basarse en la relevancia de procesamiento de la actividad neuronal y del funcionamiento y sensibilidad del circuito bajo investigación (Ahissar and Arieli 2001; Sosnik, Haidarliu, and Ahissar 2001a). En general los valores obtenidos de latencia son similares a los descritos por otros autores (Minnery and Simons 2003; Sosnik, Haidarliu, and Ahissar 2001a; Gibson 1987) con alguna discrepancia debida “posiblemente al tipo de estimulación utilizada o también al modo de conteo” de aparición del primer pico (y por ende del segundo), tras la estimulación, basado en el cálculo o estimación de las latencias mediante los flancos ascendentes del PSTH pues proporcionan una buena estimación de los tiempos de activación (Ahissar and Arieli 2001), pero algo imprecisa con respecto al método utilizado en este trabajo pues la estimación realizada contabilizó los tiempos de aparición a la primera y segunda espiga desde el on-set del estímulo de manera exacta.

La estimulación de las vibrisas adyacentes evoca una primera espiga en el PrV con una latencia inicial media de  $14.65 \pm 5.30$ ms, mientras que la segunda espiga

aparece a los  $25.38 \pm 10.49$  ms. Igual que en el caso de la PW, en el SpVi la latencia inicial es significativamente inferior ( $11.31 \pm 1.66$  ms) mientras no se aprecian diferencias con el PrV en la aparición de la segunda espiga ( $21.92 \pm 17.35$ ). Las latencias, tanto la primera como la segunda, no mostraron diferencias estadísticamente significativas excepto en el caso de la primera latencia que fue menor en el SpVi bajo la estimulación de las AWs (PrV  $14.65 \pm 5.30$  ms vs SpVi  $11.31 \pm 1.66$  ms).

El número medio de espigas evocadas por las neuronas del PrV es muy similar al del SpVi tanto tras la estimulación de su PW ( $12.09 \pm 11.52$  versus  $11.38 \pm 13.70$ ) como tras la estimulación de las AW ( $3.83 \pm 5.44$  espigas versus  $3.04 \pm 2.75$ ). En el caso del PrV la diferencia internuclear no ha sido estadísticamente significativa debido a una falta de potencia por la pequeña muestra de AWs que evocaron respuestas de estas neuronas. El número de espigas que evoca una vibrisa por su estimulación está clásicamente relacionado con la intensidad del estímulo (Kandel, Jessell, and Schwartz 1994) y permite realizar una caracterización básica del comportamiento de la neurona registrada que, junto con el tipo de respuesta tónica o fásica permite evidenciar comportamientos neuronales adaptativos, rápidos o lentos, excitatorios o inhibitorios.

En el PrV las neuronas mostraron una efectividad ante la estimulación de la PW de  $0.95 \pm 0.13$  respuestas de media, alcanzando la efectividad máxima en el 79.31% de los casos. Las neuronas registradas en el SpVi presentaron una efectividad media de  $0.98 \pm 0.09$  alcanzando la máxima en el 90.32% de los casos. No se evidenciaron diferencias significativas ni en la efectividad media ni en la proporción de neuronas con efectividad máxima. La estimulación de las AWs fue menos efectiva que la estimulación de la PW en ambos núcleos, mostrándose SpVi el más efectivo de los dos en la estimulación periférica.

### 5.1.2. Procesos oscilatorios en los núcleos del CST.

La actividad rítmica presente en diferentes estructuras del sistema nervioso y a diferentes niveles morfológicos juega un papel importante en el procesamiento y codificación de la información (Abarbanel and Talathi 2006; Ahissar, Sosnik, and Haidarliu 2000; Jones, Lee, et al. 2004; Longtin, Bulsara, and Moss 1991; Petersen 2002; Sánchez-Jiménez, Panetsos, and Murciano 2009; Talathi, Abarbanel, and Ditto 2008). En la vía trigeminal existen pocos estudios centrados en estos procesos oscilatorios. Sin embargo, los roedores presentan diferentes patrones de movimiento rítmico de sus vibrisas, entre ellos el whisking, que es un batido rítmico de entre 4 y 12

Hz de las vibrisas realizado por el animal durante la percepción activa (Bermejo, Vyas, and Zeigler 2002; Carvell and Simons 1990; Sachdev, Sellien, and Ebner 2001; Salinas et al. 2000). En la presente Tesis se ha documentado por primera vez la existencia de actividad rítmica neuronal en el CST, primera estación de relevo del sistema somatosensorial trigémino, y su posible implicación en el procesamiento de estímulos táctiles, así como el comportamiento diferencial de los procesos oscilatorios en ambos núcleos, PrV y SpVi.

### ***a) Oscilaciones en reposo y bajo estimulación periférica.***

La actividad oscilatoria en estado basal, o de reposo, se manifiesta con frecuencias bajas de 5-28 Hz. Este tipo de actividad apareció en el 13% de los registros en el PrV y en el 22% de los registros en el SpVi con un porcentaje significativamente más alto en el segundo núcleo. Además de ser más frecuentes las neuronas de este tipo, también mostraron unas frecuencias de oscilación significativamente más altas ( $14.10 \pm 1.10$  Hz versus  $9.60 \pm 0.80$  Hz). Ambos núcleos manifestaron un alto grado de sincronización referenciado por el valor bajo de su coeficiente ( $0.17 \pm 0.02$  en PrV y  $0.14 \pm 0.02$  en SpVi) y alta profundidad de modulación ( $3.00 \pm 0.13$  en PrV y  $2.71 \pm 0.11$  en SpVi) por mostrar elevado su respectivo coeficiente.

En el PrV la estimulación periférica aumentó la frecuencia media de oscilación de las neuronas que ya oscilaban en reposo (~10%, aumento significativo) pero no provocó cambios en la frecuencia media del SpVi. La estimulación sensorial aumenta la frecuencia de oscilación de las neuronas que oscilan en reposo en el 67% del PrV y en el 26% del SpVi. El aumento fue significativo sólo en el PrV.

En los registros individuales la frecuencia de oscilación aumentó en el 67% de los casos en el PrV y en el 26% de los casos en el SpVi, persistiendo estos cambios de 30 a 60s tras el final del tren de estimulación. En el PrV la potencia de la sincronización aumentó en el 33% de los casos y disminuyó en el 56% mientras que en el SpVi el efecto fue el inverso, aumentando en el 52% de los casos y disminuyendo en el 31%. El promedio de la profundidad de modulación disminuyó significativamente en el PrV (de  $3.00 \pm 0.13$  a  $2.35 \pm 0.17$ ) en cambio en el SpVi no mostró ninguna variación. En promedio, las neuronas no modificaron su grado de sincronización.

Oscilaciones de alta frecuencia se desencadenaron sólo bajo estimulación periférica y sólo se evidenciaron en el 5% de los registros en cada núcleo. En el PrV la

frecuencia media fue de  $49 \pm 20$  Hz y en el SpVi de  $67 \pm 20$  Hz. Bajo estimulación de las vibrisas las neuronas de alta y baja frecuencia mostraron una sincronización similar en el PrV ( $0.16 \pm 0.03$  y  $0.18 \pm 0.03$  respectivamente). Sin embargo en el SpVi la sincronización de las oscilaciones rápidas fue significativamente mayor ( $0.07 \pm 0.01$  frente a  $0.12 \pm 0.01$ ). Lo contrario se observó en la profundidad de modulación en el PrV ( $1.43 \pm 0.12$  frente a  $2.35 \pm 0.17$ ) y no hubo diferencias en el SpVi ( $2.62 \pm 0.57$  y  $2.67 \pm 0.16$ ). Las oscilaciones activadas por los estímulos externos se encontraron en fase con el estímulo.

SpVi presenta un porcentaje mayor de neuronas oscilantes que PrV y con mayores frecuencias medias de oscilación tanto para bajas frecuencias ( $14.00 \pm 1.10$  Hz, 22%) como para altas ( $67.00 \pm 2.30$  Hz en el 5%), comparados con el porcentaje de neuronas de baja frecuencia ( $9.60 \pm 0.80$  Hz en 13%) y alta frecuencia ( $49.00 \pm 2.00$  Hz en el 5%) que se registraron en las neuronas de PrV. Los dos núcleos no se diferencian ni en profundidad de modulación ni en sincronización.

La actividad rítmica en el SNC se ha observado en muchas estructuras corticales y subcorticales a nivel celular o de red, tanto en estado basal como de reposo, durante la percepción de estímulos externos y durante la realización de actividades físicas o mentales (Contreras and Steriade 1996; Neuenschwander and Singer 1996; Nicolelis et al. 1995; Panetsos, Nuñez, and Avendaño 1998b; Pinault and Deschenes 1992; Singer 1993). Este tipo de actividad cubre una amplia gama de frecuencias desde  $< 1$  Hz en la variedad  $\gamma$  (Amassian and GIBLIN 1974; Laurent 1997; Neuenschwander and Singer 1996; Nuñez, Panetsos, and Avendaño 2000; Panetsos, Nuñez, and Avendaño 1998a; Pinault and Deschenes 1992; Steriade et al. 1990). Las oscilaciones pueden generarse por diferentes marcapasos celulares intrínsecos y por las interacciones sinápticas entre las células individuales o redes (Llinas 1988; Steriade et al. 1993). Por otra parte, las oscilaciones pueden ser una propiedad emergente de las interacciones sinápticas de un grupo neuronal de manera no oscilante (LeBeau et al. 2002; Traub, Miles, and Wong 1989; Whittington, Traub, and Jefferys 1995). Su papel en el procesamiento de la información podría ser integrar varias características del estímulo (Sillito et al. 1994), para sincronizar la actividad de células espacialmente distribuidas (Steriade et al. 1993), o para mejorar los potenciales post-sinápticos (Singer 1993; Singer and Gray 1995) o la codificación de la información (Villacorta and Panetsos 2005). La sincronización rítmica puede también estar implicada en la inducción de la plasticidad sináptica, proceso que depende críticamente de la sincronización de la actividad pre y postsináptica, haciendo

más eficaces los picos de las espigas que llegan en las ventanas de tiempo relacionadas con la fase específica (Huerta and Lisman 1995; Markram et al. 1997).

El alto porcentaje de neuronas oscilantes en SpVi, cuyas neuronas suelen recibir información de filas o columnas de vibrisas enteras y el nivel moderado de oscilaciones en PrV cuyas neuronas integran la aportación de un menor número de vibrisas (Jacquin and Rhoades 1990) en contraste con SpVi, hacen consistentes las hipótesis de Markram et al., (Markram et al. 1997). Estos autores proponen que la actividad oscilatoria puede contribuir a la sincronización de neuronas espacialmente distribuidas, pues mejoraría la suma espacial de los potenciales sinápticos que estas neuronas evocan en sus células de destino. Los datos adquiridos evidencian sincronización rítmica prominente en núcleos dedicados principalmente al procesamiento de la información de las vibrisas (PrV y SpVi) sugiriendo que estas dos vías paralelas de poblaciones oscilatorias hacia el tálamo somátosensorial podrían modular y amplificar la eficacia de la transmisión de la información táctil. Esto es apoyado por la disminución significativa de la modulación del PrV debido a la estimulación de las vibrisas y por una sincronización más alta observada en SpVi, pues las neuronas procesan la información de columnas y filas enteras. Aquí, la fuerza de sincronización no se mantiene, sino que aumenta cuando entra en contacto la estimulación externa.

### ***b) Origen de las oscilaciones observadas en los núcleos del CST.***

La actividad rítmica observada en los núcleos del CST es endógena no siendo generada por actividad aferente de las fibras del ganglio trigémino ni por la acción de las entradas cortico-trigeminales.

La actividad de las neuronas del ganglio del trigémino sólo presentó oscilaciones rápidas (62-310 Hz) y siempre bajo estimulación de las vibrisas. En animales desaferentizados, las neuronas presentan patrones de descarga rítmica lenta tanto las del PrV (15-28 Hz) como las del SpVi (8-17 Hz). El bajo número de neuronas oscilantes (3 en PrV y 4 en SpVi) no permite llevar a cabo su caracterización. En cualquier caso, la existencia de estas neuronas y en la misma proporción y rango de frecuencia que de los registros en los núcleos de animales intactos indica que los procesos oscilatorios no están impuestos por la actividad de la periferia.

Tampoco estos procesos rítmicos vienen impuestos por la corteza somatosensorial, si bien dicha estructura juega un papel modulador de las mismas. En

el PrV la actividad en reposo de animales decorticados fue rítmica en el 20% de las neuronas registradas. El 15% de ellas osciló en reposo con una frecuencia media de  $7.30 \pm 1.00$  Hz, con un alto grado de sincronización ( $0.27 \pm 0.05$ ) y de profundidad de modulación ( $3.45 \pm 0.27$ ) aunque no hubo diferencias significativas entre animales intactos y decorticados ni para la frecuencia de oscilación, ni para la sincronización y tampoco para la profundidad de modulación de las oscilaciones. El SpVi mostró un porcentaje de registros con disparos rítmicos en animales decorticados más alto que el PrV (35%). El 27% de ellas osciló en reposo con una frecuencia media de  $9.50 \pm 0.70$  Hz, presentando un bajo grado de sincronización ( $1.00 \pm 0.21$ ) y alta profundidad de modulación ( $3.47 \pm 0.22$ ). Al contrario de lo que sucede en PrV, la eliminación de la influencia cortical afecta significativamente a todas las variables estudiadas, disminuyendo la frecuencia media de oscilación y disminuyendo el poder de sincronización, pero aumentando la profundidad de modulación de los patrones de descarga oscilatorios.

En el PrV de animales decorticados, los pulsos de aire dirigidos a las vibrisas indujeron oscilaciones dependientes de estos estímulos en el 5% de los registros, con una frecuencia de oscilación, potencia de sincronización media y profundidad de modulación similares a las de los animales intactos. En cambio, en el SpVi los animales decorticados expresan una frecuencia de oscilación menor y una potencia de sincronización disminuida (en ambos casos de manera significativa), pero con un mantenimiento de la modulación. Las oscilaciones desencadenadas por estímulos externos ocurrieron en el 8% de los casos con una frecuencia media de  $45 \pm 60$  Hz, con una potencia de sincronización de  $0.40 \pm 0.09$  y una profundidad de modulación de  $1.84 \pm 0.17$ .

El control cortico-nuclear es probablemente mediado por las densas proyecciones topográficas cortico-nucleares dirigidas al septum entre las representaciones de un único bigote del SpVi (versus las proyecciones moderadamente abundantes del PrV) a través de la inhibición de neuronas de circuito local multivibrissa. De hecho, la actividad sincrónica observada a lo largo de la vía trigeminal (Nicoletis et al. 1995), su persistencia en los núcleos del cordón posterior tras la aspiración de la corteza sensoriomotora (Panetsos, Nuñez, and Avendaño 1998b) y los efectos de las proyecciones cortico-nucleares a SpVi (Jacquin et al. 1990) sugieren algún tipo de control directo, pero no la generación de dicha actividad por la corteza.

Una gran parte de la actividad oscilatoria persistente observada sin estimulación después de la eliminación de la entrada cortical tiene frecuencias por debajo de 10 Hz. Este hallazgo, junto con la destacada actividad rítmica producida en el SpVi, principal entrada trigeminal al cerebelo, apoya la hipótesis de que las posibles oscilaciones de potencial de campo entre 7-8 Hz observadas en los hemisferios laterales del cerebelo de ratas despiertas surgen del CST (Hartmann and Bower 1998). Actividad rítmica con una frecuencia similar también persiste en los núcleos de la columna dorsal después de la aspiración de la corteza (Panetsos, Nuñez, and Avendaño 1998b). Estas observaciones de las dos primeras estaciones de relevo del sistema somatosensorial apuntan a la existencia de una línea base continua de actividad oscilatoria < 10 Hz en la vía somatosensorial, en consonancia con las hipótesis de Hartmann y Bower (Hartmann and Bower 1998).

Los datos aportados en este estudio apoyan el hallazgo de Nicolelis et al., (1995) de una amplia red de estructuras somatosensoriales de relevo que cooperan en la generación y modulación de una actividad oscilatoria desde el CST a la corteza. Su persistencia en animales decorticados demuestra que las oscilaciones del CST ejercen un primer procesamiento de la información táctil de esta red, transportando trenes sincrónicos al tálamo. Posteriormente, los canales NMDA, pensados para regular la frecuencia de ráfagas rítmicas de población talámica (Buzsaki 1991), podrían ayudar a integrar la información táctil de los núcleos del tronco del encéfalo. Tanto la compuerta espacio-temporal de la salida sensorial trigeminal responsable de las modificaciones en los campos receptivos de las neuronas talámicas y en la respuesta sensorial sumatoria no lineal detectada en el tálamo, observado por Aguilar y Castro-Alamancos (Aguilar and Castro-Alamancos 2005) podría ser una consecuencia de los cambios en el tiempo de picos y retrasos trigémino-talámicos con respecto a la fase de actividad rítmica.

El papel que juegan las oscilaciones neuronales en el CST debido al procesamiento de la información de las vibrisas, es apoyado por la ausencia de oscilaciones neurales a frecuencias por debajo del whisking (< 5 Hz). El bigote que ejerce su movimiento de batido durante la exploración de los objetos genera vibraciones que dependen de la textura de las superficies exploradas. Esta información basada en la vibración del bigote se mantiene centralizada, por tanto es apoyada tanto por el aumento de la tasa de espigas registradas como por el aumento de la velocidad del estímulo externo marcado por las fibras del ganglio y las neuronas corticales (Arabzadeh, Panzeri, and Diamond 2004, 2006; Jones, Kwegyir-Afful, and Keller 2006; Lak, Arabzadeh, and Diamond 2008; von Heimendahl et al. 2007). Estudios



experimentales de la actividad neuronal dependiendo de las frecuencias de estimulación (1-40 Hz) han identificado diferentes tipos de filtraje, incluyendo "pasa-bajo", "pasa-alto" y "pasa-banda" en el tronco del encéfalo, en las neuronas de las dos vías trigémino-talámicas (Sánchez-Jiménez, Torets, and Panetsos 2013; Ahissar, Sosnik, and Haidarliu 2000; Lak, Arabzadeh, and Diamond 2008; Moore 2004; Sánchez-Jiménez, Panetsos, and Murciano 2009).

La relación entre procesamiento de la información y la codificación debido a las vibraciones del bigote y a la actividad rítmica neuronal dentro de los núcleos del CTS es confusa, pero la modulación de la frecuencia para la codificación de la información en el CTS y la actividad rítmica en los PrV y SpVi podrían desempeñar algún papel en este proceso. Las numerosas espigas o picos rítmicos evocados derivados de las entradas multi-vibrisa de neuronas individuales del SpVi son compatibles con la decodificación sensorial, lo que requeriría una sincronización precisa de la información para la ejecución de "cálculos" neuronales. Nuñez y Malmierca (Nuñez and Malmierca 2007) sugirieron que el realce de la actividad oscilatoria por acción de las entradas corticales puede sincronizar neuronas localizadas en una misma o en diferentes estaciones de relevo para mejorar el procesamiento sensorial. Nuestros datos son coherentes con esta idea, pues tras el retiro de la entrada cortical se registró la bajada de las frecuencias de oscilación en ambos núcleos y se redujo drásticamente la sincronización rítmica en el SpVi.

## **5.2. RELACIÓN ENTRE LA POSICIÓN DE LA VIBRISA Y LA RESPUESTA EVOCADA EN LOS NÚCLEOS DEL CST.**

La vía trigeminal se organiza de manera que la disposición espacial de las vibrisas en el hocico está representada en toda la vía sensorial mediante agregados celulares bien diferenciados en cada uno de los núcleos de relevo, desde el tronco del encéfalo hasta la corteza somatosensorial, cuyas neuronas responden principalmente o incluso exclusivamente a un bigote en particular (Land et al. 1995; Ma 1991; Woolsey and Van der 1970). Dichas posiciones relativas de estos agregados son coincidentes por tanto con la organización en filas y columnas que forma esta matriz espacial altamente regular determinada genéticamente (Van der Loos et al. 1986). En este contexto las respuestas de las neuronas de esta vía podrían ser diferentes entre cada uno de dichos agregados o, dicho de otra manera, la posición que ocupa la vibrisa que

se estimula dentro de la matriz del hocico podría estar determinando la respuesta que evoca en las neuronas de su correspondiente agregado.

De este modo, hemos estudiado la relación entre la posición de la vibrisa estimulada y varias variables características de la respuesta evocada por dicha estimulación en los núcleos con proyección talámica del complejo sensorial del trigémino, esto es el núcleo principal y el núcleo espinal interpolar. Los resultados obtenidos muestran que, efectivamente, existe cierta dependencia de varias de estas variables de la posición que ocupa la vibrisa, dependencia que es distinta entre ambos núcleos.

En PrV parece existir una dependencia débil de la respuesta evocada en función de la posición de la vibrisa. En concreto sólo la fila a la que pertenece dicha vibrisa influye sobre la respuesta evocada y sólo lo hace sobre las variables de tendencia central, esto es, la media de la latencia de la primera espiga y la media del intervalo interespiga. Esto sugiere que este núcleo está involucrado sobre todo en una localización rápida y poco precisa de los objetos del medio. En efecto, el que las variables que correlacionan con la posición de la vibrisa sean las medias tanto de la primera espiga como del intervalo con la segunda espiga le permitiría al núcleo determinar la existencia de un objeto, al menos en lo referente a la fila, con un único estímulo. El hecho de que sea precisamente la fila el factor que determina dichas variables indicaría que este núcleo es capaz de localizar rápidamente objetos en el eje vertical. Dado que la rata es un animal que se desplaza principalmente por galerías, la caracterización en altura de su entorno es esencial para la navegación. En cualquier caso, de los coeficientes de correlación obtenidos se puede concluir que la influencia de la posición de la vibrisa, en este caso en la dimensión de la fila, sobre el comportamiento de dichas variables de respuesta (FL y MI) no es sustancial.

Por otro lado, en el núcleo SpVi, que inicia la vía paralemniscal, las variables de respuesta dependen tanto de la posición de la vibrisa en la fila como en la columna y, en este caso, dependen de dicha posición tanto las variables de tendencia central (FL y MI) como una variable de dispersión, la desviación de la latencia de la primera espiga. Esto implica que el procesamiento de la información requiere de mayor tiempo (más de un estímulo para poder estimar dicha desviación) y un mayor número de neuronas implicadas. Sin embargo, el hecho de que dependan tanto de la fila como de la columna y de que los coeficientes de correlación sean mayores que en PrV podrían indicar que SpVi localiza con mayor precisión los estímulos en la matriz de vibrisas, por lo que

podría estar involucrado en la caracterización espacial de los objetos del entorno que, típicamente, requiere un mayor tiempo de computación que la mera detección de los mismos.

En resumen, los modelos de regresión resultantes de nuestro estudio indican la existencia de correlación entre las respuestas estudiadas y la localización de la vibrisa estimulada. Dicha correlación es más intensa y abarca más variables en el núcleo SpVi, sugiriendo una funcionalidad diferencial entre ambos núcleos que relacionaría el procesamiento por parte del núcleo PrV con la detección de objetos y la del núcleo SpVi, preferentemente, con la localización y caracterización espacial de los mismos. La relación de las respuestas exclusivamente con la fila en el núcleo PrV, sugiere una localización rápida y poco precisa de los objetos encontrados, mientras que SpVi, podría indicar con mayor precisión y tiempo de computación la posición de los mismos. En este contexto, se ha propuesto que la vía lemniscal podría estar involucrada en la codificación de estímulos de alta intensidad, relacionados con los que obtiene la rata cuando desliza sus vibrisas por una textura a altas frecuencias (*whisking*) (Wolfe et al. 2008) mientras que la vía paralelemniscal se ocuparía de codificar palpaciones más finas y sutiles (Yu et al. 2006). En otros sistemas sensoriales como el visual (Shapley, Kaplan, and Soodak 1981) o el auditivo (Calford and Aitkin 1983) también existe un procesamiento diferencial y en paralelo optimizado para señales de diferente intensidad como el descrito en el sistema somatosensorial.

La dependencia de la respuesta de la posición de la vibrisa se origina ya a nivel de los receptores del hocico. Cuando un bigote se mueve a través de una superficie, vibra a altas frecuencias (50 a 750 Hz). Esta vibración depende de las propiedades físicas, mecánicas y dinámicas del bigote. Dichas propiedades de los bigotes están determinadas por su posición dentro de la matriz de vibrisas (Neimark et al. 2003; Quist, Faruqi, and Hartmann 2011; Towal et al. 2011) por lo que las respuestas neuronales presentan una fuerte dependencia de esta ubicación (Andermann and Moore 2006; Brecht, Roth, and Sakmann 2003; Panzeri et al. 2003). El grupo de Welker y Woolsey describió un gradiente en la longitud de los bigotes en el hocico del animal (Welker and Woolsey 1974; Woolsey and Van der 1970), mientras que grupos como el de Neimark han descrito un gradiente en la frecuencia de resonancia dependiente tanto de la fila como de la columna (Andermann et al. 2004; Hartmann et al. 2003; Neimark et al. 2003). Sin embargo, el hecho de que sean diferentes variables las que dependen de la posición en cada núcleo, que en PrV sólo tenga efecto la fila y que la fuerza de dicha dependencia sea mayor en SpVi indican que no sólo estos gradientes de las vibrisas

generan las dependencias descritas en la respuesta evocada por la estimulación de las vibrisas en los núcleos PrV y SpVi, sino que también juegan un papel importante en estos comportamientos mecanismos intrínsecos de estos núcleos. Además, puesto que esta dependencia se ejerce sobre las dos primeras espigas, que aparecen típicamente antes de 20 ms tras la aplicación del estímulo, no podría estar impuesta desde otras estructuras (como la corteza somatosensorial o el cerebelo) que requerirían de un mayor tiempo para actuar.

La elección de la media de la latencia de la primera espiga como variable caracterizadora de la respuesta se debe a que está comúnmente aceptado que dicha variable lleva información relevante sobre el estímulo. Sin embargo, algunos autores han puesto de manifiesto que la latencia no es suficiente para caracterizar un estímulo incluso en algún estudio se indica que realmente es la latencia de la segunda espiga la que lleva información, sirviendo la primera como mero marco de referencia (Sosnik, Haidarliu, and Ahissar 2001b). En cualquier caso, para una primera codificación se necesita un sólo intervalo de tiempo definido por los tiempos de aparición de dos espigas consecutivas después del estímulo y, en general, en un entorno natural en el que el animal debe dar una respuesta rápida las estrategias que se emplean de procesamiento y codificación de la información deben basarse en la aparición de unas pocas espigas en los primeros milisegundos después de la aplicación de un estímulo. Este es el motivo por el que se ha incluido la media del intervalo entre las dos primeras espigas en el estudio. El hecho de que esta variable se correlacione con la posición de la vibrisa indica que, efectivamente, es importante para las estrategias de codificación de la información sensorial en este sistema. A este respecto hay que indicar que la rata tiene un sentido de la visión muy pobre y percibe el medio que le rodea principalmente por sus vibrisas, por lo que la obtención rápida y fiable de información a través de este sistema sensorial es indispensable para su supervivencia.

En el caso de que se empleasen estrategias de codificación neuronal determinísticas, la repetición de un estímulo a la misma vibrisa siempre evocaría la misma respuesta. Sin embargo, en este sistema la aplicación sistemática de un mismo estímulo sobre una misma vibrisa no evoca siempre la misma distribución temporal de las dos primeras espigas por lo que los estímulos a las vibrisas se codificarían según una estrategia estocástica en la que un mismo estímulo evocaría respuestas aleatorias que se distribuirían conforme a una determinada función de densidad de probabilidad. De este modo, la fiabilidad y robustez de la estrategia de codificación dependería de la variabilidad de las respuestas neuronales o, dicho de otra forma, de la estabilidad del

timing de la aparición de las dos primeras espigas. La inclusión en el estudio de las variables relacionadas con esta variabilidad (desviación de la primera latencia y desviación del intervalo interespiga) se debe a este hecho. Los resultados obtenidos en PrV, en el que no hay correlación entre las variables de dispersión y la posición de la vibrisa y, por tanto, podemos concluir que es la misma independientemente de la fila y la columna, indicarían un procesamiento más fiable y robusto de la información en este núcleo que en SpVi, donde la posición de la vibrisa determina la variabilidad de la latencia de la primera espiga. Sin embargo, estudios recientes han puesto de manifiesto que esta variabilidad es utilizada por las neuronas y redes neuronales para procesar la información que les llega, no suponiendo una pérdida de fiabilidad para el sistema, tal y como ocurre en SpVi.

Esta relación entre la posición del receptor y la respuesta evocada en las neuronas que inerva ya se ha observado en otros sistemas. En el núcleo Gracil las células de la sección rostral del núcleo, en contraste con las de la sección caudal, tienen umbrales altos y latencias largas. Las células de la sección media se caracterizaron principalmente por sus diminutos campos receptivos (McComas 1963).

También se ha observado la existencia de gradientes en el sistema visual, especialmente en la retina tanto de invertebrados como de vertebrados, donde el diámetro de conos y bastones aumenta con la excentricidad (Curcio et al. 1990; Hardie 1979). Además de estos gradientes físicos, se han encontrado gradientes relacionados con la codificación temporal en la retina de la mosca (Burton, Tatler, and Laughlin 2001) de manera que los fotorreceptores frontales presentan una respuesta más rápida, una mayor relación señal-ruido y un mejor ajuste a velocidades bajas de la imagen que el resto de fotorreceptores. En la retina de mamíferos existe también un gradiente de manera que los conos que expresan opsina sensible a longitudes de onda media son más abundantes en la retina superior y su abundancia se reduce hacia la retina inferior, mientras que los conos que expresan opsina sensible a longitudes de onda corta son más abundantes en la retina inferior y su número se reduce hacia la superior (Applebury et al. 2000; Jacobs 1993). Dada la somatotopía precisa de esta vía, estos gradientes deben reflejarse en el resto de estaciones de relevo, tal y como sucede en las respuestas de las células horizontales y ganglionares (Yin et al. 2006) donde también se ha demostrado la existencia de estos gradientes funcionales. También se puede inferir la existencia de gradientes en las células ganglionares de la retina de la distribución diferencial de células X e Y. Estos tipos de células ganglionares presentan respuestas diferentes (lineal y no lineal respectivamente) y su distribución en la retina

es diferencial, estando preferentemente distribuidas las células X en la retina central y las células Y en la periférica (Enroth-Cugell and Robson 1966).

En el sistema auditivo también se observa esta relación entre la respuesta evocada y la posición. En la cóclea las células sensoriales que transducen el sonido son específicas de una estrecha banda de frecuencias y se organizan formando un gradiente de frecuencias de manera que en la zona apical se transforman las frecuencias más altas y en la zona más basal las frecuencias bajas (Raphael and Altschuler 2003). Esta organización tonotópica se mantiene a lo largo de la vía sensorial (Shiramatsu et al. 2016). En gatos existe una correlación entre la tasa de disparo en espontánea de las fibras que inervan la cóclea con la localización de su contacto con el receptor (Liberman 1982).

La existencia de gradientes de respuestas también se da en otros sistemas cerebrales diferentes a los sensoriales primarios. Por ejemplo, las neuronas de la corteza entorrinal medial muestran un gradiente en dirección dorso-ventral de su fisiología en roedores (Alonso and Klink 1993; Heys et al. 2016; Nolan et al. 2007).

En general todos estos estudios ponen de manifiesto que la correlación entre posición (somatotopía) y respuesta evocada es un mecanismo de procesamiento de la información ampliamente utilizado en el sistema nervioso.

En relación al modelo bayesiano de localización del estímulo, los resultados muestran que las variables analizadas contienen la información necesaria para la localización espacial del estímulo. Podría inducirse que esta información es susceptible de ser utilizada por la rata a efectos de dicha localización, quizás en una vía redundante a la propiciada por la somatotopía. En concordancia con lo expuesto al analizar los modelos de regresión obtenidos, también en el modelo de localización espacial se obtiene una precisión en las predicciones muy superior en el núcleo SpVi con respecto a las obtenidas en PrV. En particular el índice de aciertos simultáneo fila-columna es muy superior en SpVi, mientras que en PrV se aprecia una aceptable predicción pero solo de la fila, sugiriendo esta localización rápida y esencialmente informativa con respecto a la altura de los estímulos. Este resultado avalaría la funcionalidad diferencial de ambos núcleos en el reconocimiento de las señales anteriormente expuesto.

De nuevo el estudio de cada variable indica que en PrV son las de tendencia central las importantes para su funcionalidad mientras que en SpVi también lo es la desviación de la primera latencia. Además, en general es la combinación de todas las

variables la que es importante para la fiabilidad de la predicción, no apareciendo ninguna de ellas como la fundamental para predecir con mayor fiabilidad. El hecho de que los fallos tiendan a situarse en la misma fila que la vibrisa estimulada en PrV y a su alrededor, lo más cercano posible, en SpVi, de nuevo sugiere que en PrV se produce una localización menos precisa y más rápida que en SpVi, poniendo de manifiesto la funcionalidad diferente de ambos núcleos. En este sentido, en el sistema visual se ha propuesto que las variables clave para identificar una respuesta con su estímulo son la latencia y el número de espigas (Keat et al. 2001) ya que la variabilidad en el tiempo de aparición de las espigas de un determinado tren es pequeña. Sin embargo, de nuestro modelo se infiere que las neuronas pueden utilizar diferentes mecanismos de procesamiento en función del tipo de información que debe procesar. De este modo, la latencia y el número de espigas podría ser suficiente para un procesamiento rápido y de poco detalle, pero las neuronas utilizan la variabilidad en las respuestas como una variable para procesar de manera más eficiente los detalles más finos de los estímulos externos (ver Stein et al. para una revisión sobre este punto (Stein, Gossen, and Jones 2005)).

El desarrollo de modelos de predicción inversa de tipo Bayesiano se está extendiendo en el estudio de los procesos de codificación sensorial en el Sistema Nervioso Central para ayudar a entender cómo el cerebro "interpreta" la información que le llega de los sentidos. Ejemplos de estos modelos se pueden encontrar en el sistema táctil (Goldreich 2007) donde los efectos ilusorios espaciotemporales surgen como una propiedad emergente de un modelo Bayesiano; en el visual donde mediante una aproximación Bayesiana se explica cómo la adaptación sensorial contribuye a la minimización de errores en un entorno ruidoso y probabilístico como son las respuestas de las neuronas individuales (Stocker 2005b) o para describir la percepción de velocidad en humanos (Stocker 2005a). La robustez y sencillez de estos modelos, como el aquí presentado, y la fiabilidad con la que describen los resultados experimentales los convierten en una herramienta muy útil para el desarrollo de instrumentos o artefactos bioinspirados, tales como biosensores, neuroprótesis, etc.

En la última década se están llevando a cabo grandes esfuerzos en el desarrollo de bio-sensores inspirados en la investigación de los sentidos para recrear de manera natural sensibilidad, robustez, adaptabilidad y eficiencia computacional. Su aplicación es muy amplia pero es sobre todo en campos como el de la robótica proyectada como sustitutiva de la manipulación humana en situaciones límite (por ejemplo, el rescate de personas en incendios, derrumbes o galerías, la inspección y estudio de profundidades

terrestres o submarinas, en el campo de la medicina robotizada laparoscópica como el robot da Vinci y la cada vez más extendida realidad virtual) (Prescott 2016; Russell et al. 2017) donde permanece abierto un gran campo para el desarrollo de robots diseñados a base de estos dispositivos para llevar a cabo una labor tremendamente importante. Aunque el gran reto donde apunta es al desarrollo de dispositivos equipados con sensores que permitan el control por retroalimentación sensorial de la próxima generación de neuroprótesis (Barelli et al. 2016; Peckham et al. 2001). El desarrollo correcto de estos sensores procede del conocimiento básico del procesamiento de la información somatosensorial proyectada principalmente en los dedos de los humanos, sistema altamente complicado, homologo al sistema somatosensorial que nos ocupa, los bigotes de los roedores, pues también se evidencia como un sistema táctil robusto y sensible (Carvell and Simons 1990; Jones, Depireux, et al. 2004) además de extrapolable.

En este contexto, el desarrollo de modelos de predicción inversa basado en datos reales podría ser utilizado en los procesos de diseño y creación de dichos biosensores y neuroprótesis. En general la investigación de los biosensores inspirados en el funcionamiento de las vibrisas se ha centrado en el uso de una determinada característica morfológica o cinética de las mismas (gradientes de longitud o resonancia, movimientos rítmicos, etc.) para extraer las características específicas de los objetos percibidos o realizar determinadas tareas comportamentales (discriminación de texturas, orientación y navegación, reconocimientos de formas...) (Pearson et al. 2011). Sin embargo, las ratas extraen cualquier información disponible en su entorno con el mismo sistema, codificando y procesando esta información a través de la vía trigeminal de forma paralela para extraer de manera simultánea diferentes características de los objetos percibidos. El modelo presentado en este trabajo se orienta en esta línea, de manera que de un mismo estímulo es capaz de extraer a diferentes tiempos y diferentes tipos de información (detección vs localización precisa) simultáneamente. En general para desarrollar sensores plenamente funcionales basados en el funcionamiento de las vibrisas es preciso no sólo reproducir la morfología y/o dinámica de estos bigotes sino también las complejas estrategias de procesamiento que emplea este sistema.



### 5.3. EFECTO SOBRE LA RESPUESTA EVOCADA POR LA VIBRISA PRINCIPAL DEL RESTO DE VIBRISAS.

Una vez determinadas las características electrofisiológicas básicas de las neuronas de ambos núcleos se abordó el estudio de la dinámica interna de sus campos receptivos y en particular el papel de la periferia sobre la respuesta de la neurona a estímulos proporcionados en la vibrisa principal, que corresponde al centro del campo receptivo.

En promedio no se encuentra un efecto de la estimulación simultánea de una vibrisa adyacente y la principal sobre la respuesta evocada por la estimulación de ésta. Esto se debe a que la conformación de los campos receptivos en ambos núcleos es bastante compleja de manera que aparecen efectos inhibidores y excitadores cuyos efectos se contrarrestan al calcular el promedio. En PrV predominan los efectos inhibitorios marcados mayoritariamente por el descenso del número de espigas evocadas (49,43% de los registros) mientras que en SpVi predominan los efectos excitatorios siendo los más importantes la anticipación de la latencia inicial en el 61.05% de los registros y el aumento del número de espigas en el 42.11% de los registros.

Además de existir diferencias entre ambos núcleos en la proporción de cada tipo de efecto, también hay diferencias en cuanto al cambio inducido por cada tipo de efecto sobre la respuesta evocada por la vibrisa principal. De este modo, si bien en PrV la proporción de vibrisas adyacentes con efecto excitador sobre el número de espigas es menor que en SpVi, el aumento promedio que provocan del número de espigas es mayor. Por otro lado había más vibrisas adyacentes provocando inhibición en la latencia inicial en PrV que en SpVi, pero el retraso promedio que ejercen sobre la latencia es mayor en SpVi.

Un fenómeno importante es que una misma vibrisa adyacente puede presentar efectos distintos sobre cada una de las tres variables de respuesta (latencia inicial, intervalo interespiga y número de espigas), lo que podría estar revelando la existencia de una circuitería compleja en estos núcleos o entre ellos. Los efectos del campo receptivo periférico en el comportamiento neuronal los clasificamos como (i) Homogéneo, cuando el efecto es el mismo sobre las tres variables, (ii) Coherente, cuando el efecto en una o dos variables excitatorio o inhibitorio pero la(s) restante(s) no

se alteran y (iii) Antagónico, si hay efectos excitatorios en una variable e inhibitorios en otra. En el PrV la mayoría de las AWs tiene un efecto coherente (40.20 % de los casos) u homogéneo (36.60%) sobre la respuesta de la PW y sólo un 23.20% muestra un efecto antagónico. En el SpVi el efecto es opuesto con efectos antagónicos (45.30% de los casos), homogéneos en el 28.40% de los casos y coherentes en el restante 26.30%. Como era de esperar el comportamiento inhibitorio es más común en el PrV mientras que el excitatorio es el comportamiento más relevante en SpVi.

La existencia de efectos antagónicos podría implicar mecanismos moduladores complejos que supondrían la acción de una o más interneuronas o simplemente la influencia de otros núcleos en la respuesta evocada en PrV y en SpVi. Curiosamente en PrV ninguna AW mostró un efecto distinto para cada una de las tres variables, mientras que en SpVi el 18.9% de las AW mostraron un efecto más complejo sobre la entrada de las vibrisas.

Si consideramos el valor medio, la estimulación de una vibrisa lejana, vibrisa cuya estimulación no provoca variaciones en la respuesta de la neurona bajo estudio (típicamente ubicada a más de dos filas y columnas del centro del campo receptivo) pues no se manifiesta ningún efecto sobre la estimulación del campo receptivo central. Sin embargo, si comparamos los promedios de los valores de la estimulación PW+Lejana de los valores obtenidos por la estimulación de la PW+AW, se detecta el efecto neto de la estimulación simultánea en las dos latencias y en el número total de espigas evocadas (Excitador, Inhibidor o sin efecto). En el PrV se detectaron efectos estadísticamente significativos tanto excitatorios como inhibitorios sobre la latencia inicial, mientras que en el SpVi se detectaron efectos inhibitorios para la segunda latencia. En PrV la mayoría de las vibrisas lejanas se mostraron homogéneas (54.50% de los casos, predominando los comportamientos inhibitorios) y coherentes (40.90%). Los efectos más comunes en el SpVi fueron coherentes (46.40%) seguidos por los antagónicos (32.10%).

Se caracterizó también la respuesta evocada por la estimulación conjunta del CR central o PW simultáneamente con la vibrisa Lejana comparando sus valores con los que mostró las respuestas evocadas por la estimulación del CR central. Los valores de la citada respuesta en PrV versus SpVi no mostraron diferencias significativas para la RR ( $0.93 \pm 0.17$  vs  $0.99 \pm 0.038$ ) ni para la proporción de la tasa de respuesta máxima ( $RR=1$ ), en ninguno de los dos núcleos. También se compararon los valores que mostraron tanto las latencias como el número de espigas que evocaron tras la

estimulación, pero ninguno de ellas mostró un valor significativo en ninguno de los dos núcleos, lo que de nuevo induce a pensar que los campos receptivos de estos núcleos son más complejos y de un tamaño más heterogéneo de lo descrito hasta ahora en la bibliografía.

Esta complejidad queda resumida en los mapas de contornos que relacionan la posición del bigote y la probabilidad de ejercer cierta modulación en la respuesta da la vibrisa principal o la magnitud de dicho efecto. En general puede observarse que en PrV predominan los efectos inhibitorios, sobre todo alrededor de la vibrisa principal, mientras que en SpVi predominan los efectos excitatorios, especialmente alrededor de dicha vibrisa principal. Además, parece que la magnitud del efecto producido en el caso de SpVi depende sobre todo de la posición relativa de la fila con respecto a la vibrisa principal, mientras que en PrV es la cercanía a esta vibrisa la que parece estar influyendo sobre dicho efecto.

Estos resultados son consistentes con la bibliografía ya que en la formación de campos receptivos participan receptores (en nuestro caso vibrisas) situados aparentemente fuera del campo receptivo que se detecta en experimentos bajo anestesia, cambian con el nivel de la anestesia y en animales despiertos (Jacquin et al. 1988; Panetsos, Nuñez, and Avendaño 1997; Shipley 1974; Veinante and Deschenes 1999) y cuya acción se puede detectar sólo bajo desaferentización parcial o total del propio campo receptivo (Panetsos, Nuñez, and Avendaño 1995, 1997).

En general, en los sistemas sensoriales se han descrito efectos moduladores de la periferia del campo receptivo sobre la respuesta evocada al estimular el centro del campo receptivo. El estudio histológico de la somatotopía altamente precisa de los agregados neuronales de estos núcleos sugiere diferentes tipos de conexión arbórea entre todos ellos, por lo que el estudio de la estimulación periférica del campo receptivo a pesar de evocar una respuesta de menor amplitud o simplemente silente con respecto al campo receptivo central, debe de evidenciar su posible papel modulador, ya que estaría formando parte de una estrategia de codificación, procesamiento y transmisión de la información.

Las propiedades de los campos receptivos vienen marcadas por las conexiones convergentes y divergentes en los núcleos de relevo. Los aferentes primarios a menudo se proyectan a múltiples barriletes en el PrV, lo que refleja regiones de focos topográficos y no regiones determinadas por entradas exclusivas Jacquin M.F. et al.

(Arnold, Li, and Waters 2001; Jacquin et al. 2015; Jacquin, Golden, and Panneton 1988; Shipley 1974; Veinante and Deschenes 1999) ponen de manifiesto la influencia de la anestesia utilizada en los experimentos debido al distinto efecto de la misma sobre la respuesta multi-vibrisa ya que, en la mayoría de los casos, en animales sometidos a sedación profunda la estimulación de los campos receptivos en PrV solo evoca respuestas neuronales de una única vibrisa. Este hallazgo planteó la posibilidad de que los campos receptivos multi-vibrisa podrían sintetizarse precisamente en el PrV teniendo en cuenta también que este núcleo recibe extensas proyecciones intersubnucleares (Jacquin and Rhoades 1990) por lo que se propuso que las entradas inter-subnucleares podrían tener un papel excitatorio y representar una potencial fuente de entradas multi-vibrisa al PrV (Minnery and Simons 2003; Varga et al. 2002). Lesiones del SpVi ponen de manifiesto una convergencia a nivel talámico, pues la lesión provoca una reducción de los campos receptivos de multi-vibrisa a vibrisa única (Timofeeva et al. 2004). Por el otro lado está establecido que los campos receptivos formados por una única vibrisa están asociados a circuitos neuronales locales (Ahissar and Arieli 2001; Dorfl 1985; Hentschke, Haiss, and Schwarz 2006; Mehta et al. 2007) mientras que los campos receptivos formados por bigotes múltiples están asociados a neuronas que proyectan a estructuras centrales (Crochet 2006; Hentschke, Haiss, and Schwarz 2006; Mehta et al. 2007). En estos núcleos parece ser que ni los aferentes ni las células de proyección son GABAérgicas (Haring, Henderson, and Jacquin 1990; Jacquin et al. 2015) por lo que los efectos inhibidores deben estar mediados por neuronas locales, bien del mismo núcleo, bien de otros núcleos del CST (Avendaño et al. 2005).

La formación de los campos receptivos de PrV y SpVi y la determinación del comportamiento dinámico de sus respuestas electrofisiológicas no son independientes y tampoco se deben exclusivamente a la circuitería local de dichos núcleos. En el SpVi las neuronas que inervan una sola vibrisa proyectan principalmente dentro de los núcleos del complejo del trigémino formando parte de una extensa red, mientras que las neuronas que inervan múltiples bigotes se proyectan a otras regiones cerebrales (Jacquin, Barcia, and Rhoades 1989; Jacquin, Golden, and Rhoades 1989; Jacquin, Mooney, and Rhoades 1984; Woolston, LaLonde, and Gibson 1983). Parte de esta red la componen neuronas GABAérgicas y glicinérgicas como las que proyectan de SpVc a SpVi y las neuronas GABAérgicas y glicinérgicas que proyectan de SpVi a PrV (Furuta et al. 2008). Las interneuronas glutamatérgicas de SpVc proyectan tanto a SpVi como a PrV (Furuta et al. 2008). De esta manera el SpV y sobre todo el SpVi puede modular la

sensibilidad de PrV a las entradas de vibrisas (Friedberg, Lee, and Ebner 2004; Furuta et al. 2008; Timofeeva et al. 2005). Esta modulación del PrV mediada por el SpVi está sujeta a su vez a la modulación ejecutada por la corteza somatosensorial (Furuta 2010). Esto permite el control central de la sensibilidad de los bigotes, por lo que lo más probable es que esta vía sea utilizada por la acción del batido activo cuando la salida que inducen las vibrisas en PrV es suprimida (Lee, Carvell, and Simons 2008). En este contexto, los efectos inhibidores en PrV descritos en esta tesis sobre la segunda latencia y el número de espigas podrían estar mediados por SpVi mientras que las inhibiciones sobre la primera espiga deben estar mediados por interneuronas locales de PrV.

La actividad del whisking en M1 activa S1, que a su vez activa la proyección inhibitoria de SpVi a PrV, reduciendo la respuesta de PrV (Lee, Carvell, and Simons 2008). Esto podría ayudar a los núcleos del trigémino a filtrar los inputs “irrelevantes” que pueden ser particularmente prominentes durante el movimiento de batido. Otra forma de reducir la entrada irrelevante es la adaptación selectiva. Las respuestas de PrV desencadenadas por entradas sensoriales débiles se desensibilizan rápidamente, pero no se ven afectadas por entradas con énfasis repetitivo (Ganmor, Katz, and Lampl 2010).

La actividad de los núcleos sensoriales del trigémino puede ser modulada por varios inputs que reflejan principalmente el estado general de alerta, incluyendo una proyección colinérgica de los núcleos tegmentales pedunculopontinos (PPTg) (Beak, Hong, and Lee 2010; Timofeeva et al. 2005), una proyección serotoninérgica de los núcleos del rafe (Lee, Carvell, and Simons 2008) y una proyección noradrenérgica del locus coeruleus (Moore and Bloom 1979). Por tanto, en conjunto, el nivel de detalle de la información sensorial transmitida al resto del cerebro por los núcleos del trigémino depende del estado de comportamiento del animal (Bosman et al. 2011). En este sentido los campos receptivos en animales despiertos deberían ser más grandes que los descritos en animales anestesiados y con conformaciones más ricas, pudiendo aparecer conformaciones como las descritas en otros sistemas sensoriales de centro-periferia con efectos opuestos sobre la actividad de la neurona.

El conjunto de los CRs de las neuronas de cada estación sináptica de los núcleos del cordón posterior se reorganizan de manera somatotópica, pues la superficie corporal está representada en cada estación de forma completa y topológicamente continua para cada submodalidad sensorial, formando mapas topológicos particulares

(Dykes 1983; Gordon and Jukes 1964; Rose 1958). Los trabajos clásicos de electrofisiología, casi siempre en el gato, demuestran que los NCP tienen una organización somatotópica muy precisa (Cheema, Whitsel, and Rustioni 1983; Dostrovsky, Millar, and Wall 1976; Dykes 1983; Gordon and Paine 1960; Johnson 1952; Kruger, Siminoff, and Witkovsky 1961; Kuhn 1949; Perl, Whitlock, and Gentry 1962; Rose 1958). Las partes dorsomediales de los NCP son las más desarrolladas y especializadas, están dedicadas exclusivamente a la representación de los receptores cutáneos de los dedos y los CRs de sus neuronas son pequeños. Inversamente, los CRs de las otras regiones son más amplios y poco precisos y no hay ninguna región dedicada exclusivamente a la representación de una parte específica de la superficie corporal (Gordon and Jukes 1964). Estos campos periféricos extremadamente restringidos, pueden extrapolarse a un modelo discreto invertido pues cuanto más pequeña sea el área de piel capaz de activar una célula de este núcleo, mayor número de aferencias sensoriales inervarán dicha región periférica lo que provocará una amplitud de resolución del estímulo, mostrando además preferencia por uno o dos puntos localizados en ese campo, pues estas células localizan óptimamente el sitio de estimulación en virtud de la inhibición periférica (CR's centro ON periferia OFF), cuanto más pequeña sea el área de piel capaz de activar una célula del NCP, mayor número de aferentes sensoriales inervarán dicha región periférica, con lo que se realza la "claridad" del estímulo (Dykes 1983; Gordon and Jukes 1964; Rose 1958).

Los campos receptivos de las neuronas sensitivas del sistema somatosensorial definen la resolución espacial de un estímulo de forma homóloga al sistema visual, pues sus neuronas sensitivas, tanto por sensación somática como visual, asignan una localización topográfica específica a la información sensorial entrante. Al igual que en las vibrisas la discriminación espacial es muy aguda en las yemas de los dedos como en la parte central de la retina (o fovea), donde se repliegan infinidad de receptores sensitivos formando pequeños campos receptivos, dando lugar a una mayor resolución (Hueter 1990). Las aferencias que llegan a las células ganglionares tienen su origen en los fotorreceptores que ocupan un área circunscrita de la retina, por tanto los campos receptivos de cada célula ganglionar forman el área de retina que cada una de ellas controla a partir de estos fotorreceptores. Estos campos receptivos se organizan a base de células con un centro conectado (ON) y periferia desconectado (OFF) o viceversa, cuya adaptación depende del ritmo de activación de las mismas, capaces de transmitir pequeñas diferencias de intensidad de luz que ilumina el centro y la periferia de la célula. Las células ganglionares (centro ON-OFF) desarrollan sus campos

receptivos con dos características importantes, la relación existente entre ellas y cada foto-receptor es aproximadamente uno a uno, lo que da lugar al envío de estos dos tipos de eferencias al tálamo (ON-OFF). Por tanto las células ganglionares proporcionan dos vías paralelas para el procesamiento de la información visual (Ganglionares M y P). El tamaño de sus campos receptivos varía según la zona de la retina estimulada, en la fovea se da la mayor concentración de células, por tanto sus campos receptivos son muy pequeños, dando lugar a la mayor resolución (Dowling 1979). Las transformaciones (ON-OFF) en estos campos receptivos ayudan a los centros superiores a detectar contrastes pequeños y cambios rápidos de la intensidad de la luz (David, Hayden, and Gallant 2006; Levine 2011).

Al igual que sucede en el sistema somatosensorial, la representación en la siguiente estación de relevo, el NGL no es idéntica para todas las regiones de la retina, de manera que la representación de la fovea donde se encuentra la mayor densidad de células ganglionares es relativamente mayor que la de la retina periférica. Las regiones retinianas periféricas son mucho más extensas pero poseen menor densidad de células ganglionares por tanto su representación es también mucho menor (Kandel, Jessell, and Schwartz 1994). Tanto las capas magno como parvo del NGL constan de células de centro-periferia antagónica similares a las células ganglionares de la retina, como constataron David Hubel y Torsten Wiesel. Del mismo modo que sucede en la retina, las células son antagónicas centro-periferia y viceversa, respondiendo asimismo mejor a las manchas pequeñas de luz en el centro de sus campos receptivos. Esta semejanza entre las propiedades receptivas de las células del NGL y las de las células ganglionares de la retina se debe al hecho de que cada neurona del NGL recibe sus principales impulsos retinianos a través de un número muy pequeño de axones (Hubel and Wiesel 1962).

Entonces es evidente que las vías magnocelular y parvocelular conducen información diferencial a la corteza visual primaria, la más importante de estas diferencias se refiere a su sensibilidad al contraste de color. Las células P son de máxima importancia para la visión eficiente debido a su dependencia de la resolución espacial alta y una resolución temporal baja imprescindibles para la visión del color. Las células M contribuyen sobre todo a la visión que requiere una resolución espacial baja y una resolución temporal alta y mayor apreciación de un rico contraste (Finlay et al. 2014). Este procesamiento en paralelo del sistema visual se logra gracias a conexiones centrales muy específicas. El NGL crea la retinotopía del campo visual de cada ojo proyectado por las ganglionares. Y éste a su vez a través de la capas de las células M y

P proyecta en distintas subcapas de la corteza estriada 4C (4C (X) y 4C (J). En la corteza estriada, los axones procedentes del NGL terminan fundamentalmente en la capa 4, desde donde se distribuye la información a las demás capas, cada una de las cuales dispone de su propio patrón de conexiones con las demás regiones corticales y subcorticales (Kandel, Jessell, and Schwartz 1994; Alonso 1998).

El campo receptivo en cada núcleo de relevo sensitivo está definido por el grupo de células presinápticas que convergen en él. Las neuronas sensitivas de segundo orden poseen campos receptivos mayores y más complejos que los de las neuronas receptoras, pues son sensibles a características específicas del estímulo, como el movimiento en una dirección particular ya sea a través de un estímulo visual o táctil. Aglomeran un gran cúmulo de información pues reciben la codificación convergente de muchos cientos de receptores, cada uno de ellos con un campo receptivo ligeramente diferente, pero superpuesto (Bednar and Wilson 2016). Al contrario que el campo receptivo uniforme excitador del receptor sensorial, el campo receptivo de las neuronas sensitivas de órdenes superiores de los sistemas visual y somatosensorial poseen regiones tanto excitadoras como inhibitoras. La acción de las interneuronas inhibitoras presente dentro de cada núcleo de relevo capacita al sistema para afinar el contraste entre los distintos estímulos, lo que otorga a los sistemas sensoriales una capacidad adicional para resolver el detalle espacial. Estas interneuronas inhibitoras se activan por tres vías diferentes, la más importante la ponen de manifiesto las fibras aferentes de los receptores o las neuronas de relevo de órdenes inferiores estableciendo conexiones con interneuronas inhibitoras que a su vez poseen conexiones con neuronas de proyección cercanas al núcleo (Alonso and Klink 1993; Alonso 1998; Jubran, Mohar, and Lampl 2016). Esta inhibición surgida por alimentación anterógrada de las fibras aferentes permite que las aferentes más activas reduzcan la salida de información de las neuronas de proyección adyacentes, por manifestarse menos activas. Surgiendo la singularidad de acción definida por Sherrington, una estrategia según la cual el ganador se lo lleva todo, lo que asegura la expresión de sólo una de las respuestas competitivas en juego. Por ejemplo, la región inhibidora de un campo receptivo en la corteza visual primaria es de vital importancia para realzar el contraste entre distintos estímulos. De la misma forma sucede en el sistema somatosensorial como por ejemplo en el trigeminal, el campo receptivo periférico formado por las vibras más adyacentes a la vibrisa principal juegan un papel relevante en el procesamiento de la información de las dos vías paralelas en estudio. Además las interneuronas inhibitoras pueden ser activadas por neuronas de zonas más distantes, como la corteza cerebral. De esta manera,



centros cerebrales superiores modulan el flujo de información a través de los núcleos de relevo. Al contrario de los mecanismos de alimentación anterógrada y retroalimentación locales, la inhibición llevada a cabo en regiones distantes del cerebro no está necesariamente relacionada con la intensidad de las respuestas provocadas por el sistema, las neuronas sensitivas activas no muestran únicamente la modalidad de un estímulo, sino también el lugar donde éste sucede (Kandel, Jessell, and Schwartz 1994).

## **VI. CONCLUSIONES**

---



## 6. CONCLUSIONES.

Las características electrofisiológicas básicas de las respuestas de las neuronas del PrV y SpVi a la estimulación de las vibrisas son diferentes.

En ambos núcleos hay neuronas que disparan potenciales de acción a intervalos de tiempo fijos, tanto en espontánea como bajo estimulación de las vibrisas. Existen dos comportamientos oscilatorios, uno de baja frecuencia que aparece en espontánea y suele mantenerse durante la estimulación sensorial, y otro de alta frecuencia que sólo aparece durante la estimulación de las vibrisas.

La actividad rítmica observada es endógena en ambos núcleos, si bien la corteza somatosensorial modula diferentes aspectos de dicha actividad. La influencia cortical es más fuerte en el SpVi.

Los campos receptivos de las neuronas de PrV y SpVi no se circunscriben a aquellas vibrisas capaces de evocar una respuesta sino que son más complejos, incluyendo procesos de facilitación e inhibición sobre la respuesta evocada por la estimulación de la vibrisa principal. En el PrV predomina la inhibición mientras que en el SpVi la facilitación.

En ambos núcleos existe una dependencia de la respuesta evocada por la estimulación de una vibrisa en función de la posición que ocupa ésta en la matriz de los bigotes. La dependencia es más intensa y abarca más variables en el SpVi, lo que sugiere una funcionalidad diferencial entre ambos núcleos que relacionaría el procesamiento por parte del núcleo principal con la detección de objetos y la del núcleo espinal interpolar con la localización y caracterización espacial precisa de los mismos.

En los modelos de localización espacial desarrollados se obtiene una precisión en las predicciones muy superior en el SpVi con respecto a las obtenidas en el PrV. Este resultado avala la funcionalidad diferencial de ambos núcleos en el reconocimiento de las señales.

Globalmente, los resultados de la presente Tesis nos permiten concluir que PrV y SpVi procesan aspectos diferentes de la información somatosensorial entrante.



## **VII. ABREVIATURAS**

---



**ACh:** acetilcolina

**ALBSF:** subcampo de barriles anterolateral (por sus siglas en inglés, AnteroLateral Barrel SubField)

**AMPA:**  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionato

**ANOVA:** análisis de la varianza

**AW:** vibrisa adyacente a la vibrisa principal

**cl:** contralateral

**cm:** centímetros

**CR:** campo receptivo

**CRc:** campo receptivo central

**CRp:** campo receptivo periférico

**CST:** complejo sensorial del trigémino, en tronco encefálico

**CyO:** citocromo oxidasa

**Cx:** corteza cerebral

**DI:** desviación estándar del intervalo interespiga

**DL:** desviación estándar de la primera latencia o latencia inicial

**DW:** vibrisa distante o lejana a la principal (del inglés distant)

**EEG:** registro de actividad cortical, electroencefalograma

**E:** excitatorio

**FL:** primera latencia o latencia inicial

**GABA:** ácido gamma amino butírico

**GAD:** enzima ácido glutámico descarboxilasa (por sus siglas en inglés, Glutamic Acid Decarboxylase)

**GluRs:** receptores ionotrópicos de glutamato

**h:** hora/s

**H<sub>2</sub>Od:** agua destilada

**Hz:** hercios

**I:** inhibitorio

**il:** ipsilateral

**IoN:** nervio infraorbitario

**i.p.:** intraperitoneal

**kg:** kilogramo

**MeV:** núcleo mesencefálico del trigémino

**mg:** miligramo/s

**mGluRs:** receptores metabotrópicos de glutamato



**min.:** minuto/s

**mA:** miliamperios

**mL:** mililitros

**mm:** milímetros

**ms:** milisegundos

**mV:** milivoltios

**μA:** microamperios

**μL:** microlitros

**μm:** micrómetros o micras

**μs:** microsegundos

**NBM:** núcleo basal magnocelular

**NCP:** núcleos del cordón postrior

**NGL:** núcleo geniculado lateral

**NMDA:** N-metil-D-aspartato

**NS:** número de espigas

**PAF:** paraformaldehído

**PB:** tampón fosfato

**PEs:** potenciales evocados

**PMBSF:** subcampo de barriles posteromedial (por sus siglas en inglés, PosteroMedial Barrel SubField)

**PPTgN:** núcleo tegmental pedunculo pontino (por sus siglas en inglés, PedunculoPontin Tegmental nuclei)

**POm:** núcleo posterior del tálamo, porción dorsomedial

**PrV:** núcleo principal del trigémino, en tronco encefálico

**PW:** vibrisa principal

**Pyr:** neuronas piramidales

**RR:** tasa de respuesta neuronal

**RR=1:** tasa de respuesta neuronal máxima

**RT:** núcleo reticular talámico

**s:** segundo/s

**s.c.:** subcutáneo

**SL:** segunda latencia

**SD:** desviación estándar de la media (por sus siglas en inglés, Standard Deviation of the Mean)

**CGS:** células del ganglio espiral

**S1:** corteza somatosensorial primaria

**S2:** corteza somatosensorial secundaria

**SN:** Sistema Nervioso

**SNC:** sistema nervioso central

**SNP:** sistema nervioso periférico

**SpV:** núcleo espinal del trigémino, en tronco

**SpVc:** subdivisión caudal del núcleo espinal del trigémino

**SpVi:** subdivisión interpolar del núcleo espinal del trigémino

**Sp5o:** subdivisión oral del núcleo espinal del trigémino

**T<sup>a</sup> amb:** temperatura ambiente

**TC:** tálamocortical

**TG:** ganglio trigémino

**t/n:** toda la noche

**UCM:** Universidad Complutense de Madrid

**UE:** Unión Europea

**V:** voltios

**VI:** corteza visual primaria

**Vn:** V par craneal o nervio trigémino

**VPL:** núcleo ventral posterolateral, en tálamo

**VPM:** núcleo ventral posteromedial, en tálamo

**Ø=** sin efecto

**(-)=** inhibitorio

**(+)=** excitatorio



## **VIII. ÍNDICE DE TABLAS**

---



<b>Tabla 1.</b> Valores promedio y desviación estándar de FL y SL en PrV y SpVi, para el Campo Receptivo central. Se expresa la comparación de los valores para ambos núcleos a través de p-valor.	106
<b>Tabla 2.</b> Valores promedio y desviación estándar de FL y SL en PrV y SpVi, para el Campo Receptivo periférico. Se expresa la comparación entre núcleos a través del p-valor.	106
<b>Tabla 3.</b> Valores promedio y desviación estándar de FL y SL entre el Campo Receptivo Central y el Campo Receptivo periférico en PrV. Se expresa la comparación entre CRs a través del p valor.	107
<b>Tabla 4.</b> Valores promedio y desviación estándar de FL y SL entre el Campo Receptivo y el Campo Receptivo periférico en SpVi. Se expresa la comparación entre CRs a través del p valor.	108
<b>Tabla 5.</b> Valores promedio y desviación estándar en PrV de las frecuencias de oscilación, sincronización y profundidad de modulación para la actividad oscilatoria de alta y baja frecuencia. Se expresa el p valor.	116
<b>Tabla 6.</b> Valores promedio y desviación estándar en SpVi de las frecuencias de oscilación, sincronización y profundidad de modulación para la actividad oscilatoria de alta y baja frecuencia. Se expresa el p valor.	116
<b>Tabla 7.</b> Promedio y desviación estándar para cada variable de respuesta en función de la Columna, C, en PrV y SpVi.	129
<b>Tabla 8.</b> Promedio y desviación estándar para cada variable de respuesta en función de la Fila en PrV y SpVi.	130
<b>Tabla 9.</b> Coeficientes de correlación parcial y p-valores para los factores Fila y Columna de cada modelo de regresión, PrV y SpVi.	132
<b>Tabla 10:</b> p-valores para las comparaciones entre los coeficientes de correlación (parcial y múltiple, Columna y Fila) de PrV y SpVi para cada una de las variables respuesta.	136
<b>Tabla 11.</b> Tasa de precisión de la proporción de éxito de las simulaciones realizadas a través del modelo en SpVi, mediante la proporción en las que la vibrisa seleccionado concordó con la vibrisa real estimulada, PR, y restringido a la vibrisa estimulada PE o con entorno cerrado alrededor de la vibrisa principal. Se muestra además el índice de certeza de probabilidad a posteriori, PPCI.	140
<b>Tabla 12.</b> Tasa de precisión de la proporción de éxito de las simulaciones realizadas a través del modelo en PrV, mediante la proporción de simulaciones que la vibrisa seleccionado concordó con la vibrisa real estimulada, PR, y restringido a la vibrisa estimulada PE o de entorno cerrado alrededor de la columna y fila de la vibrisa principal. Se muestra además el índice de certeza de probabilidad a posteriori, PPCI.	142
<b>Tabla 13.</b> Latencias promedio y desviación estándar mostradas por PrV y SpVi para la estimulación del CR central vs CR periférico+CR central. Se expresa el p-valor para comparar las diferencias.	149
<b>Tabla 14.</b> Latencias promedio y desviación estándar mostradas por PrV y SpVi para la estimulación del CR periférico+CR central. Se expresa el p-valor para comparar las diferencias.	149
<b>Tabla 15.</b> Valores promedio y desviación estándar de cada núcleo, PrV y SpVi, para las tres variables respuesta, FL, SL y NS, mostrados por la estimulación del CR central y comparados con los valores mostrados por la estimulación del CR central + CR periférico. Se muestran los incrementos y disminuciones de los valores de las variables dependiendo del efecto acusado, Inhibidor I, o Excitador E, y sin efecto N, además de los porcentajes que encasillaron dichos efectos, tras esta estimulación simultánea. Se expresan los p-valores resultantes para cada variable y efecto, de la prueba de independencia Chi-cuadrado.	157
<b>Tabla 16.</b> Clasificación de los tres comportamientos surgidos tras las diferentes combinaciones de los distintos efectos en las variables respuesta. Efectos: (+) E Excitatorio, (-) I Inhibitorio, Ø sin efecto. Se especifican los porcentajes de cada uno de los efectos dentro de cada comportamiento en cada núcleo.	159
<b>Tabla 17.</b> Muestra de las Latencias tras la estimulación del Campo Receptivo central y de la vibrisa Lejana+CRc (simultáneamente) en PrV y SpVi.	165
<b>Tabla 18.</b> Comparación entre núcleos de las Latencias tras la estimulación simultánea de la vibrisa lejana+CRc en PrV y SpVi	165
<b>Tabla 19.</b> Valores promedio de las latencias, FL y SL, y el número de espigas evocadas, NS en PrV y SpVi tras la estimulación simultánea de la vibrisa lejana+CRc vs CRp+CRc. Se expresa el p-valor entre ellos.	168



## **IX. ÍNDICE DE FIGURAS**

---





**Figura 1.** Diseño gráfico del sistema trigeminal de la rata. En **A** se observa la matriz que forman las vibrisas en el hocico de la rata orientadas en filas y columnas. Estas son inervadas por la rama infraorbitaria del nervio trigémino, se muestra la vía de las aferencias primarias que parten desde las vibrisas atravesando el ganglio de Gasser (Vg) (Inervación de la cabeza y cara de la rata por las divisiones oftálmica, mandibular (inervación de las vibrisas), y maxilar V3) del nervio trigémino hasta los núcleos del Complejo Sensorial del Trigémino, CST en el tronco encefálico, que constituye la primera estación de relevo de información transmitida. En **B** observamos la posición de los núcleos PrV y SpVi, en el tronco encefálico, mostrando en el exterior de la ilustración la colocación y posición de sus agregados celulares, barriletes, indicando su somatotopía. Se observa la proyección de cada uno de estos núcleos al tálamo, vía lemniscal (PrV) a VPM y paralemniscal (SpVi) a Pom, y su representación somatotópica de los barriloides de estos núcleos talámicos. En **C**, mediante una vista zenital de la cabeza de la rata, se observa la posición de las vibrisas en el hocico, el lugar donde se encuentran los agregados celulares barriles y su somatotopía en la corteza cerebral y la proyección tálamo-cortical. \_\_\_\_\_ 34

**Figura 2.** Somatotopía de la vía trigeminal. Los barriletes están presentes en los núcleos, PrV y SpVi. Estos agregados celulares se hacen más evidentes en el tálamo (barriloides) y en S1 (barriles). \_\_\_\_\_ 35

**Figura 3.** Esquema gráfico de la matriz de vibrisas situada en el hocico de la rata. Cada círculo representa el folículo donde se aloja cada vibrisa o bigote. Se observa como está formado por cinco filas identificadas con letras de la A, la más dorsal, a la E, la más ventral, y por 7 columnas, 1 la más caudal a 7 la más rostral. En la parte más dorsal, entre el inter-espacio que delimita cada fila, se encuentran los straddlers, nombrados con las letras griegas  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$ . \_\_\_\_\_ 37

**Figura 4.** Estructura muscular del complejo folicular. Ilustración de dos folículos mystaciales vecinos en la misma fila. Marcado como **B**, la banda fibrosa que conecta las partes inferiores de los folículos. La parte de la banda entre las caras rostral y caudal de dos folículos adyacentes se denomina placa (**P**). **F**, es el músculo folicular (intrínseco); **L**, es la banda muscular longitudinal formada por las fibras de músculo elevador del labio superior y maxilolabial; **N**, es el nervio folicular acompañado de una arteria. Ilustración tomada de: J. Dörfel, «The musculature of the mystacial vibrissae of the white mouse» J. Anat., 1982. \_\_\_\_\_ 39

**Figura 5.** Ilustración de la musculatura intrínseca de la región mystacial izquierda en el hocico de la rata. Se representan grupos de folículos sinusales. Cada folículo mystacial es abrazado rostralmente por un sling del músculo. Esta parte arciforme de las eslingas está representada en negro, los extremos de las eslingas, dirigidos posteriormente, en tonos de grises. Los asteriscos indican haces de músculos raros. Obsérvese que los folículos rostrales de las filas C, D y E no tienen músculos intrínsecos. Ilustración tomada de: J. Dörfel, «The musculature of the mystacial vibrissae of the white mouse » J. Anat., 1982. \_\_\_\_\_ 41

**Figura 6.** Vía trigeminal con la representación del CTS situado en el tronco encefálico Nervio del trigémino (nV). A partir del ganglio del trigémino (Vg), se produce la inervación del nV a través de sus tres ramas: oftálmica, maxilar y mandibular. Ampliación del CST y de sus cuatro núcleos sensoriales PrV, SpVo, SpVi y SpVc, rodeado lateralmente por el tracto trogeminal (tcV). \_\_\_\_\_ 43

**Figura 7.** Esquema de aferentes y eferentes del PrV. La proyección asociada a vibrisas individuales sinapta con la parte dorsal del VPM y representa el 68% del total de la proyección. El resto proyecta información multivibrisa al Pom, tectum, colículo superior y cerebelo. Estas aferentes son de tipo glutamatérgicas. El PrV recibe información del resto de núcleos del SpV. Se observa la orientación de los agregados celulares formando la somatotopía de las vibrisas del hocico dentro del núcleo, mostradas también a la derecha de la ilustración para su comparación. \_\_\_\_\_ 47

**Figura 8.** Esquema de aferentes y eferentes del SpVi. La información multivibrisa proyectada a la parte ventral lateral del VPM se produce desde neuronas pequeñas CA positivas glutamatérgicas. El resto de la proyección de la información multivibrisa se inicia en neuronas grandes glutamatérgicas y sinaptan en la zona incerta, tectum y colículo superior. Neuronas pequeñas PA positivas de circuito local proyectan a PrV desde la zona de los barriletes. Recibe aferentes tanto desde SpVo como desde las capas III y IV del SPVc. Se observa la orientación de los agregados celulares formando la somatotopía de las vibrisas del hocico dentro del núcleo, mostradas también a la derecha de la ilustración para su comparación. \_\_\_\_\_ 51

**Figura 9.** Esquema de las interconexiones entre el núcleo PrV y SpVi. La mayor proyección se produce desde SpVc hacia cada uno de los núcleos más rostrales. Es muy débil la proyección que existe desde el PrV hacia el resto de los núcleos más caudales. \_\_\_\_\_ 54

**Figura 10.** Se muestra en paralelo la actividad oscilatoria simultánea de dos neuronas. El periodo,  $T$ , de la frecuencia de oscilación,  $f$ , indica que estas neuronas responden al tiempo. En la gráfica A, el desfase entre la frecuencia de cada neurona es cero, por tanto existe una alta sincronización entre la respuesta de ambas neuronas. En la gráfica B, se muestra un pequeño desfase, y en la gráfica C, este desfase de  $T/4$  se va incrementando incluso marcando un decaimiento en el periodo de oscilación, lo que denota una menor potencia de sincronización. \_\_\_\_\_ 89

**Figura 11.** Proporción de registros que responden a un determinado número de vibrisas en PrV y SpVi. Se observa la variabilidad de vibrisas que abarcan los CRs de cada núcleo. En PrV la mayoría de las neuronas que se registraron respondían a la estimulación de una sola vibrisa y el máximo de vibrisas estimuladas que respondieron a la misma neurona fueron 3. Sin embargo en SpVi la variabilidad fue mucho mayor pues los CRs de las neuronas registradas abarcaron entre 1 y 11 vibrisas. \_\_\_\_\_ 103

**Figura 12.** Efectividad frente a la estimulación medida a través de la tasa de respuesta RR, en la gráfica de la izquierda y la tasa de respuesta máxima  $RR=1$ , a la derecha, en las neuronas de los núcleos PrV y SpVi, tanto para el CR central, como para el CR periférico. Solo mostró diferencias significativas la tasa de respuesta entre en CR vs CR periférico en el núcleo PrV con un  $**p$  valor de 0.0017. \_\_\_\_\_ 105

**Figura 13.** Tiempos de respuesta a la estimulación mostrados a través del promedio de las latencias FL y SL. Valores obtenidos por ambos núcleos, PrV y SpVi, por la estimulación del CR central y el CR periférico. Se observa en la gráfica de la izquierda las diferencias significativas mostrando el comportamiento diferencial de ambos núcleos tanto en el CR central, con un  $*p$  valor=0.015 para FL, como en el CR periférico para FL con un  $**p$  valor=0.003. No hubo diferencias significativas con respecto a SL. \_\_\_\_\_ 107

**Figura 14.** Diferencia del número de espigas evocadas en los CRs de cada núcleo, PrV y SpVi. Como se muestra gráficamente, el número de espigas evocadas en SpVi se mostró significativamente mayor en el campo receptivo central CRc, que en el periférico con un  $p$  valor  $>0.001$ . En cambio la diferencia mostrada en PrV no mostró significación, probablemente debido a una falta de potencia. \_\_\_\_\_ 109

**Figura 15.** Patrones de actividad rítmica neuronal manifestados en PrV y SpVi, mostrados a través de histogramas de correlación. En A se observa la oscilación neuronal manifestada en reposo de forma espontánea en baja frecuencia LF, en B esta misma actividad en reposo pero registrada en un animal sin corteza cerebral. En C se observa el patrón de ritmicidad en baja frecuencia LF bajo estimulación, en D se observa oscilación bajo estimulación en baja frecuencia pero en un animal decorticado. En E se muestra el patrón de oscilación en alta frecuencia HF bajo estimulación, en F se observa oscilación en alta frecuencia HF bajo estimulación pero a través de un registro de un animal decorticado. \_\_\_\_\_ 111

**Figura 16.** Porcentaje de neuronas Oscilantes. En A se muestra el porcentaje de neuronas oscilantes y no oscilantes en estado de reposo, como puede distinguirse esta actividad oscilatoria en estado basal se manifiesta en baja frecuencia. SpVi mostró una diferencia significativa con respecto al porcentaje de neuronas oscilantes que se manifestaron en PrV,  $*p$ -valor  $< 0.05$ . En B, se muestran los distintos porcentajes de neuronas oscilantes bajo estimulación, las cuales se manifestaron en baja frecuencia (LF), en alta frecuencia (HF) y no oscilantes. \_\_\_\_\_ 113

**Figura 17.** En las gráficas se muestran los parámetros de oscilación que se manifiestan en estado de reposo. La frecuencia de oscilación se presenta en baja frecuencia (LF), en los núcleos, PrV y SpVi. En A, se puede ver la diferencia significativa de frecuencia de oscilación manifestada por ambos núcleos,  $*p$  valor  $< 0.05$ . En B, se observa la alta sincronización y en C, la profundidad de modulación, parámetros que no mostraron diferencias significativas en ambos núcleos. \_\_\_\_\_ 113

**Figura 18.** Porcentajes de oscilación de baja frecuencia (LF) manifestados bajo estimulación, registrados en los núcleos, PrV y SpVi. En A se puede apreciar la diferencia significativa de frecuencia de oscilación manifestada por ambos núcleos,  $*p$  valor  $< 0.05$ . En B la alta sincronización y

en C la profundidad de modulación. Estos parámetros no mostraron diferencias significativas en ambos núcleos. \_\_\_\_\_ 115

**Figura 19.** Comparación de parámetros de oscilación de baja vs alta frecuencia bajo estimulación, registrados en los núcleos PrV y SpVi. En A podemos ver como la frecuencia de oscilación a bajas y altas frecuencias fue diferente, en B se observa la sincronización que muestra cada núcleo con cada patrón de frecuencia, habiendo diferencias significativas entre la sincronización en SpVi de frecuencias bajas LF y altas frecuencias HF, \*p valor < 0.05. En C en cambio, la profundidad de modulación presenta diferencias significativas entre el distinto patrón de frecuencias en PrV, \*\*p valor < 0.001. \_\_\_\_\_ 117

**Figura 20.** Porcentaje de registros oscilantes, en PrV y SpVi, que mostraron los animales intactos en A, contra los decorticados en B. Se observa que SpVi mostró mayor porcentaje de registros con disparos rítmicos en ambas condiciones de experimentación. \*pvalor < 0.05. \_\_\_\_\_ 121

**Figura 21.** Comparación de parámetros entre animales intactos y decorticados en estado de reposo, en los núcleos PrV y SpVi. Estos parámetros no mostraron diferencias entre animales intactos y decorticados en el núcleo PrV. Pero en SpVi al contrario de lo que sucede en PrV, la eliminación de la influencia cortical afectó significativamente a todas las variables estudiadas, disminuyendo la frecuencia media de oscilación como se muestra en A, \*\*p < 0.001, disminuyendo también el poder de sincronización, como se puede comprobar en B, \*\*p < 0.0001, pero aumentando la profundidad de modulación como se muestra en C, \*p < 0.05. \_\_\_\_\_ 121

**Figura 22.** Oscilaciones de baja frecuencia registradas bajo estimulación. En A, animales intactos y en B, decorticados. Como muestra la gráfica A, la frecuencia aumentó en un alto porcentaje en PrV pero se mantuvo en baja frecuencia, el resto mostró una frecuencia similar a la de reposo. En SpVi el porcentaje que mantuvo la misma frecuencia fue más alto que el que la incrementó. En la gráfica B, en animales decorticados, aumentó la frecuencia de oscilación en PrV para un pequeño porcentaje, mientras que el resto mantuvo una oscilación similar a la que se dio en reposo. Sin embargo en SpVi el 31% mostró un aumento de la frecuencia de oscilación, pero el 23 % manifestó una disminución de la oscilación bajo estimulación, el resto mantuvo una oscilación similar a la que mostraron los registros en reposo. \_\_\_\_\_ 122

**Figura 23.** Comparación de parámetros entre animales intactos y decorticados en los núcleos PrV y SpVi bajo estimulación, con respuesta mostrada en oscilaciones de baja frecuencia. Se observa que en el núcleo PrV la supresión de la entrada cortico-nuclear tiene un claro efecto sobre la frecuencia de oscilación media, como se puede ver en A, \*p valor < 0.05 y también sobre la profundidad de modulación media, como se muestra en C, \*p=0.01. En el núcleo SpVi la frecuencia de oscilación de animales decorticados fue menor bajo estimulación, como se muestra en A, \*\*p=0.002, la potencia de sincronización disminuyó en animales decorticados como se observa en B, \*\*p<0.001, pero la profundidad de modulación fue similar bajo ambas condiciones experimentales, como se muestra en C. \_\_\_\_\_ 123

**Figura 24.** Comparación de parámetros presentados entre animales intactos y decorticados en los núcleos PrV y SpVi bajo estimulación, en oscilaciones de alta frecuencia, HF. Se observa que en el núcleo PrV la supresión de la entrada cortico-nuclear no mostró diferencias significativas con respecto a animales intactos. Sin embargo en SpVi tanto la frecuencia de oscilación, en A \*p valor < 0.05, como la sincronización en B \*p valor < 0.05 y la profundidad de modulación, en C \*p valor < 0.05, mostraron diferencias significativas con respecto a los parámetros presentados por animales intactos bajo esta estimulación en este patrón de altas frecuencias. \_\_\_\_\_ 124

**Figura 25.** Parámetros medibles tras la evocación de las espigas por la estimulación de una vibrisa. El estímulo está identificado por la almena en A, la duración de la misma indica el tiempo de estimulación de la vibrisa en ms. Esta estimulación da lugar a un número de espigas evocadas o potenciales de acción como respuesta en B, cuya presencia es identificada por eventos en C. Se observa en C, el tiempo que tarda en aparecer la primera espiga o latencia inicial FL, o distancia desde que comienza el estímulo hasta que surge la primera espiga, medido en tiempo, milisegundos, el intervalo interespiga o la distancia entre dos espigas consecutivas MI, también medido en milisegundos. En D, se muestra los diferentes tiempos de aparición de FL y MI, a partir de de los cuales se calculó por medio del grado de dispersión con respecto a la media mostrada, la desviación típica de la latencia DL y la del intervalo interespiga DI. \_\_\_\_\_ 126

**Figura 26.** Representación esquemática del modelo de regresión propuesto. En A se observa la representación gráfica de la posición de las vibrisas en el hocico de la rata, identificando mediante filas F y columnas C, la posición de la vibrisa que pueda ser estimulada dentro de la matriz vibrisal, de una manera natural, con chorros de aire, en este caso C3. A continuación mediante la ilustración simbólica de una neurona da a entender que representa la entrada aferente que pone en contacto el mecanorreceptor de la vibrisa estimulada (interno en el folículo de esta vibrisa) con la primera estación de relevo, el Complejo Sensorial del Trigémino (CST), en B, donde se da el primer procesamiento, en concreto en los núcleos estudiados, PrV y SpVi. En cada uno de ellos se registró la respuesta neuronal que dio una vibrisa en concreto, y de esa respuesta analizamos las variables cotejadas en este estudio, latencia a la primera espiga o inicial, FL, y su desviación estándar, SD y el Intervalo interespiga y su SD, a partir de cuyos datos se pudo construir el modelo Bayesiano predictivo de la vibrisa concreta estimulada. En C se representa la salida de cada vía estudiada, lemniscal y paralemniscal, a través de los núcleos PrV y SpVi, respectivamente. Se expresa la matriz creada por el modelo a través de los coeficientes para la fila y la columna en base a la media de cada una de las variables en estudio para ajustar una predicción de la vibrisa estimulada. 128

**Figura 27.** Rendimiento del modelo bayesiano en SpVi. En cada simulación se genera aleatoriamente la salida de una vibrisa (en términos de FL, DL, MI, DI) y el modelo determina la vibrisa que ha sido estimulada. Para evaluar el modelo la posición de la vibrisa se presenta en términos relativo a la vibrisa simulada, de manera que la posición (0, 0) corresponde a dicha vibrisa, las filas negativas se sitúan dorsalmente a la vibrisa simulada y las positivas ventralmente mientras que las columnas negativas se sitúan rostrales a la vibrisa simulada y las positivas caudales a la misma. La figura representa la proporción de simulaciones en las que el modelo ha determinado como vibrisa estimulada cada una de las posiciones representadas. Puede observarse como en el caso de SpVi el modelo acierta más del 40% de las veces y cuando falla lo hace alrededor de la vibrisa simulada. (fila y columna entre -1 y 1). 141

**Figura 28.** Rendimiento del modelo bayesiano en PrV. En cada simulación se genera aleatoriamente la salida de una vibrisa (en términos de FL, DL, MI, DI) y el modelo determina la vibrisa que ha sido estimulada. Para evaluar el modelo la posición de la vibrisa se presenta en términos relativo a la vibrisa simulada, de manera que la posición (0, 0) corresponde a dicha vibrisa, las filas negativas se sitúan dorsalmente a la vibrisa simulada y las positivas ventralmente mientras que las columnas negativas se sitúan rostrales a la vibrisa simulada y las positivas caudales a la misma. La figura representa la proporción de simulaciones en las que el modelo ha determinado como vibrisa estimulada cada una de las posiciones representadas. Puede observarse como en el caso de PrV el modelo escoge como vibrisa estimulada la que se ha simulado en menos del 20% de las ocasiones pero que cuando falla tiende a hacerlo en la misma fila que la vibrisa simulada. 143

**Figura 29.** Se observa en la gráfica de la derecha el promedio de la efectividad cuantificada a través de la tasa de respuesta, RR, además de la proporción de neuronas que alcanzaron la tasa máxima de respuesta,  $RR=1$ , tanto en la estimulación del CR central como en la del CR central y el CR periférico al unísono. \*p valor < 0.05, para RR y \*p valor < 0.05 para  $RR=1$ . 148

**Figura 30.** Tiempos de respuesta a la estimulación mostrados a través de las latencias, FL y SL. En la gráfica de la izquierda se muestran los valores promedios obtenidos por ambos núcleos, PrV y SpVi, para FL en la estimulación del CR central y en la estimulación simultánea del CR central y el CR periférico. Evidenciaron diferencias significativas notables las latencias mostradas entre los dos núcleos para esta estimulación simultánea, expresando un \*p valor < 0.05 para FL y un \*\*\*p valor < 0.001 para SL. 150

**Figura 31.** Comparación del número de espigas promedio evocadas tras la estimulación de las vibrisas, NS, en la estimulación del CR central, en negro sólido, y en la estimulación simultánea del CR central y el CR periférico, en gris sólido. La gráfica muestra que las espigas evocadas, NS, no evidenciaron diferencias significativas entre esta estimulación simultánea y la estimulación en solitario de la vibrisa principal o CR central, ni entre la respuesta dada por ambos núcleos. 151

**Figura 32.** Expresión gráfica y comparación de efectos mostrados por las neuronas de los núcleos de PrV y SpVi tras la estimulación de las vibrisas. En la parte superior de la figura se muestran almenas que representan la estimulación de las vibrisas, cada almena indica un determinado tiempo de estimulación en ms. La respuesta está representada por eventos equivalentes a las espigas evocadas

por la estimulación en los núcleos PrV y SpVi. Debajo se puede ver una nueva respuesta con el mismo efecto o “sin efecto” pues la respuesta es idéntica a la anterior. Debajo podemos apreciar el efecto Inhibidor pues el número de espigas disminuye además de incrementarse las latencias de respuesta. A continuación podemos ver el efecto Excitador pues surgen más espigas evocadas con la consiguiente disminución de las latencias. \_\_\_\_\_ 153

**Figura 33.** Clasificación en porcentaje de efectos dados, en PrV y SpVi por la estimulación de la vibrisa adyacente y la vibrisa principal simultáneamente, sobre cada una de las variables estudiadas FL, SL y NS: inhibidor I, excitador E y sin efecto, N, cuando no se evidenciaban cambios en las variables de respuesta. \_\_\_\_\_ 156

**Figura 34.** Gráfico circular de PrV con el porcentaje de efectos distintos ejercido sobre cada una de las tres variables respuesta catalogados globalmente como comportamientos neuronales: Homogéneo, Coherente y Antagónico. \_\_\_\_\_ 160

**Figura 35.** Gráfico circular de SpVi con el porcentaje de efectos distintos ejercido sobre cada una de las tres variables respuesta catalogados globalmente como comportamientos neuronales: Homogéneo, Coherente y Antagónico. \_\_\_\_\_ 160

**Figura 36.** Se observa en la gráfica de la izquierda el promedio de la efectividad cuantificada a través de la tasa de respuesta, RR. En la gráfica de la derecha se observa la cuantificación de la proporción de neuronas que alcanzaron la tasa máxima de respuesta,  $RR=1$ , cuando todos los estímulos provocaron una respuesta en la neurona registrada tanto en la estimulación del CR central como en la del CR central y una vibrisa lejana simultáneamente. La estimulación de ambos CRs no manifestó efectividad diferencial de la que mostró la estimulación del CR central, en los dos núcleos. \_\_\_\_\_ 164

**Figura 37.** Latencias inicial (FL, izquierda) y de la segunda espiga (SL, derecha) en PrV y SpVi al estimular el CR central y bajo estimulación simultánea del CR central y una vibrisa lejana. Se observan diferencias significativas en las latencias mostradas entre los dos núcleos para la estimulación simultánea (\*  $p$ -valor < 0.05). \_\_\_\_\_ 166

**Figura 38.** Número de espigas evocadas, NS. Valores obtenidos por ambos núcleos, PrV y SpVi, en la estimulación del CR central, y en la estimulación simultánea de una vibrisa lejana y el CR central. El número de espigas evocadas no mostró diferencias significativas entre esta estimulación simultánea y la estimulación de la vibrisa principal o CR central. \_\_\_\_\_ 167

**Figura 39.** Clasificación en porcentaje de efectos dados, en PrV y SpVi por la estimulación de la vibrisa Lejana y la vibrisa principal simultáneamente, sobre cada una de las variables estudiadas FL, SL y NS como: inhibidor I, excitador E, sin efecto, N. \_\_\_\_\_ 171

**Figura 40.** Gráfico circular de PrV con el porcentaje de efectos distintos sobre cada una de las tres variables respuesta catalogados globalmente como comportamientos neuronales: Homogéneo, Coherente y Antagónico. \_\_\_\_\_ 173

**Figura 41.** Gráfico circular de SpVi con el porcentaje de efectos distintos sobre cada una de las tres variables respuesta catalogados globalmente como comportamientos neuronales: Homogéneo, Coherente y Antagónico. \_\_\_\_\_ 173

**Figura 42.** Simulación gráfica de la matriz de las vibrisas situadas en el hocico de la rata. Como se muestra gráficamente en este caso la PW o vibrisa principal es C3, cuya nomenclatura define el valor real de su posición, de la misma manera que la nomenclatura de las vibrisas adyacentes o AWs o lejanas, define también su posición. En cambio si la referencia para asignar la posición es la vibrisa que se muestra como PW en este caso C3, con respecto a las demás, esta adquirirá un valor de cero para definir su posición, tanto para la fila F, como para la columna C, adquiriendo las AWs o las vibrisas lejanas un valor ascendente o descendente (positivo o negativo) o distancia relativa tanto en filas como en columnas,  $rR$  y  $rC$  y también una distancia  $dR$  y  $dC$ , si el valor de esta distancia se mide en términos absolutos respectivamente, desde la PW. \_\_\_\_\_ 174

**Figura 43.** Mapa de contornos del cambio producido en la latencia de la primera espiga al estimular de forma simultánea la vibrisa principal con otra vibrisa de la matriz en PrV. Se muestran por separado los efectos inhibidores de los excitadores. Los valores de fila y columna representan la distancia absoluta a la vibrisa principal de la otra vibrisa estimulada. \_\_\_\_\_ 176

**Figura 44.** Mapa de contornos del cambio producido en la latencia de la primera espiga al estimular de forma simultánea la vibrisa principal con otra vibrisa de la matriz en SpVi. Se muestran por

separado los efectos inhibidores de los excitadores. Los valores de fila y columna representan la distancia relativa a la vibrisa principal de la otra vibrisa estimulada. \_\_\_\_\_ 176

**Figura 45.** Mapa de contornos del cambio producido en la latencia de la segunda espiga al estimular de forma simultánea la vibrisa principal con otra vibrisa de la matriz en PrV. Se muestran por separado los efectos inhibidores de los excitadores. Los valores de fila y columna representan la distancia absoluta a la vibrisa principal de la otra vibrisa estimulada. \_\_\_\_\_ 177

**Figura 46.** Mapa de contornos del cambio producido en la latencia de la segunda espiga al estimular de forma simultánea la vibrisa principal con otra vibrisa de la matriz en SpVi. Se muestran por separado los efectos inhibidores de los excitadores. Los valores de fila y columna representan la distancia absoluta a la vibrisa principal de la otra vibrisa estimulada. \_\_\_\_\_ 178

**Figura 47.** Mapa de contornos del cambio producido en el número de espigas al estimular de forma simultánea la vibrisa principal con otra vibrisa de la matriz en PrV. Se muestran por separado los efectos inhibidores de los excitadores. Los valores de fila y columna representan la distancia absoluta a la vibrisa principal de la otra vibrisa estimulada. \_\_\_\_\_ 179

**Figura 48.** Mapa de contornos del cambio producido en el número de espigas al estimular de forma simultánea la vibrisa principal con otra vibrisa de la matriz en SpVi. Se muestran por separado los efectos inhibidores de los excitadores. Los valores de fila y columna representan la distancia relativa a la vibrisa principal de la otra vibrisa estimulada. \_\_\_\_\_ 179

**Figura 49.** Probabilidad de que al estimular simultáneamente la vibrisa principal y otra vibrisa aparezca un efecto (izquierda, 0=no efecto, 1=efecto), de que si aparece un efecto este sea inhibidor (0) o excitador (1) (centro) y promedio de los efectos (derecha, -1=inhibición, 0=no efecto, 1=excitación) en PrV en función de la fila y la columna para la latencia de la primera espiga. \_\_\_\_\_ 181

**Figura 50.** Probabilidad de que al estimular simultáneamente la vibrisa principal y otra vibrisa aparezca un efecto (izquierda, 0=no efecto, 1=efecto), de que si aparece un efecto este sea inhibidor (0) o excitador (1) (centro) y promedio de los efectos (derecha, -1=inhibición, 0=no efecto, 1=excitación) en PrV en función de la fila y la columna para la latencia de la segunda espiga. \_\_\_\_\_ 183

**Figura 51.** Probabilidad de que al estimular simultáneamente la vibrisa principal y otra vibrisa aparezca un efecto (izquierda, 0=no efecto, 1=efecto), de que si aparece un efecto este sea inhibidor (0) o excitador (1) (centro) y promedio de los efectos (derecha, -1=inhibición, 0=no efecto, 1=excitación) en SpVi en función de la fila y la columna para la latencia de la primera espiga. \_\_\_\_\_ **¡Error!**

**Marcador no definido.**

**Figura 52.** Probabilidad de que al estimular simultáneamente la vibrisa principal y otra vibrisa aparezca un efecto (izquierda, 0=no efecto, 1=efecto), de que si aparece un efecto este sea inhibidor (0) o excitador (1) (centro) y promedio de los efectos (derecha, -1=inhibición, 0=no efecto, 1=excitación) en SpVi en función de la fila y la columna para la latencia de la segunda espiga. \_\_\_\_\_ **¡Error!**

**Marcador no definido.**

**Figura 53.** Probabilidad de que al estimular simultáneamente la vibrisa principal y otra vibrisa aparezca un efecto (izquierda, 0=no efecto, 1=efecto), de que si aparece un efecto este sea inhibidor (0) o excitador (1) (centro) y promedio de los efectos (derecha, -1=inhibición, 0=no efecto, 1=excitación) en PrV en función de la fila y la columna para el número de espigas. \_\_\_\_\_ 185

**Figura 54.** Probabilidad de que al estimular simultáneamente la vibrisa principal y otra vibrisa aparezca un efecto (izquierda, 0=no efecto, 1=efecto), de que si aparece un efecto este sea inhibidor (0) o excitador (1) (centro) y promedio de los efectos (derecha, -1=inhibición, 0=no efecto, 1=excitación) en SpVi en función de la fila y la columna para el número de espigas. \_\_\_\_\_ 185

**Figura 55.** Promedio de cada variable en función de la posición de la vibrisa estimulada respecto de la principal en PrV. \_\_\_\_\_ 186

**Figura 56.** Promedio de cada variable en función de la posición de la vibrisa estimulada respecto de la principal en SpVi. \_\_\_\_\_ 186

## **X. REFERENCIAS**

---





- Abarbanel, H. D., and S. S. Talathi. 2006. 'Neural circuitry for recognizing interspike interval sequences', *Phys Rev Lett*, 96: 148104.
- Abaira, V. E., and D. D. Ginty. 2013. 'The sensory neurons of touch', *Neuron*, 79: 618-39.
- Aguilar, J. R., and M. A. Castro-Alamancos. 2005. 'Spatiotemporal gating of sensory inputs in thalamus during quiescent and activated states', *Journal of Neuroscience*, 25: 10990-1002.
- Ahissar, E., and A. Arieli. 2001. 'Figuring space by time', *Neuron*, 32: 185-201.
- Ahissar, E., S. Haidarliu, and M. Zacksenhouse. 1997. 'Decoding temporally encoded sensory input by cortical oscillations and thalamic phase comparators', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94: 11633-38.
- Ahissar, E., and D. Kleinfeld. 2003. 'Closed-loop neuronal computations: focus on vibrissa somatosensation in rat', *Cerebral Cortex*, 13: 53-62.
- Ahissar, E., R. Sosnik, K. Bagdasarian, and S. Haidarliu. 2001. 'Temporal frequency of whisker movement. II. Laminar organization of cortical representations', *Journal of Neurophysiology*, 86: 354-67.
- Ahissar, E., R. Sosnik, and S. Haidarliu. 2000. 'Transformation from temporal to rate coding in a somatosensory thalamocortical pathway', *Nature*, 406: 302-05.
- Ahissar, E., and M. Zacksenhouse. 2001. 'Temporal and spatial coding in the rat vibrissal system', *Progress in Brain Research*, 130: 75-87.
- Alonso, A., and R. Klink. 1993. 'Differential electroresponsiveness of stellate and pyramidal-like cells of medial entorhinal cortex layer II', *J Neurophysiol*, 70: 128-43.
- Alonso, J.M., Martinez, L.M. 1998. 'Functional connectivity between simple cells and complex cells in cat striate cortex', *Nat Neurosci.*, Sep: 395-403.
- Amassian, V. E., and D. GIBLIN. 1974. 'Periodic components in steady-state activity of cuneate neurones and their possible role in sensory coding', *Journal of Physiology*, 243: 353-85.
- Andermann, M. L., and C. I. Moore. 2006. 'A somatotopic map of vibrissa motion direction within a barrel column', *Nat. Neurosci*, 9: 543-51.
- Andermann, M. L., J. Ritt, M. A. Neimark, and C. I. Moore. 2004. 'Neural correlates of vibrissa resonance; band-pass and somatotopic representation of high-frequency stimuli', *Neuron*, 42: 451-63.
- Antolik, J., and J. A. Bednar. 2011. 'Development of maps of simple and complex cells in the primary visual cortex', *Front Comput Neurosci*, 5: 17.
- Applebury, M. L., M. P. Antoch, L. C. Baxter, L. L. Y. Chun, J. D. Falk, F. Farhangfar, K. Kage, M. G. Krzystolik, L. A. Lyass, and J. T. Robbins. 2000. 'The murine cone photoreceptor: A single cone type expresses both S and M opsins with retinal spatial patterning', *Neuron*, 27: 513-23.
- Arabzadeh, E., S. Panzeri, and M. E. Diamond. 2004. 'Whisker vibration information carried by rat barrel cortex neurons', *Journal of Neuroscience*, 24: 6011-20.
- . 2006. 'Deciphering the spike train of a sensory neuron: counts and temporal patterns in the rat whisker pathway', *J. Neurosci*, 26: 9216-26.
- Arabzadeh, E., R. S. Petersen, and M. E. Diamond. 2003. 'Encoding of whisker vibration by rat barrel cortex neurons: Implications for texture discrimination', *Journal of Neuroscience*, 23: 9146-54.
- Arabzadeh, E., E. Zorzin, and M. E. Diamond. 2005. 'Neuronal encoding of texture in the whisker sensory pathway', *PLoS.Biol.*, 3: e17.
- Armstrong-James, M., C. A. Callahan, and M. A. Friedman. 1991. 'Thalamo-cortical processing of vibrissal information in the rat. I. Intracortical origins of surround but not centre-receptive fields of layer IV neurons in the rat SI barrel field cortex', *Journal of Comparative Neurology*, 303: 193-210.

- Arnold, P. B., C. X. Li, and R. S. Waters. 2001. 'Thalamocortical arbors extend beyond single cortical barrels: an in vivo intracellular tracing study in rat', *Exp Brain Res*, 136: 152-68.
- Arvidsson, J. 1982. 'Somatotopic Organization of Vibrissae Afferents in the Trigeminal Sensory Nuclei of the Rat Studied by Transganglionic Transport of HRP', *Journal of Comparative Neurology*, 211: 84-92.
- Avendano, C., R. Machin, P. E. Bermejo, and A. Lagares. 2005. 'Neuron numbers in the sensory trigeminal nuclei of the rat: A GABA- and glycine-immunocytochemical and stereological analysis', *J Comp Neurol*, 493: 538-53.
- Avendaño, C., R. Machin, P. E. Bermejo, and A. Lagares. 2005. 'Neuron numbers in the sensory trigeminal nuclei of the rat: a GABA- and Glycine-immunocytochemical and stereological analysis', *Journal of Comparative Neurology*, 493: 538-53.
- Bae, Y. C., H. J. Ihn, M. J. Park, O. P. Ottersen, M. Moritani, A. Yoshida, and Y. Shigenaga. 2000. 'Identification of Signal Substances in Synapses Made Between Primary Afferents and Their Associated Axon Terminals in the Rat Trigeminal Sensory Nuclei', *Journal of Comparative Neurology*, 418: 299-309.
- Barelli, R. G., P. T. Aquino, M. C. de Castro, R. G. Barelli, P. T. Aquino Junior, M. C. Ferrari de Castro, P. T. Aquino, M. C. Ferrari de Castro, and R. G. Barelli. 2016. 'Mobile interface for neuroprosthesis control aiming tetraplegic users', *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2016: 2618-21.
- Bates, C. A., and H. P. Killackey. 1985. 'The Organization of the Neonatal Rat's Brainstem Trigeminal Complex and Its Role in the Formation of Central Trigeminal Patterns', *Journal of Comparative Neurology*, 240: 265-87.
- Baumann, K. I., E. Chan, Z. Halata, S. Senok, and W. Yung. 1996. 'An isolated rat vibrissal preparation with stable responses of slowly adapting mechanoreceptors', *Neuroscience Letters*, 213: 1-4.
- Beak, S. K., E. Y. Hong, and H. S. Lee. 2010. 'Collateral projection from the forebrain and mesopontine cholinergic neurons to whisker-related, sensory and motor regions of the rat', *Brain Res*, 1336: 30-45.
- Bednar, J. A., and S. P. Wilson. 2016. 'Cortical Maps', *Neuroscientist*, 22: 604-17.
- Belford, G. R., and H. P. Killackey. 1979. 'Vibrissae representation in subcortical trigeminal centers of the neonatal rat', *Journal of Comparative Neurology*, 183: 305-22.
- Bennett-Clarke, C. A., N. L. Chiaia, M. F. Jacquin, and R. W. Rhoades. 1992. 'Parvalbumin and calbindin immunocytochemistry reveal functionally distinct cell groups and vibrissa-related patterns in the trigeminal brainstem complex of the adult rat', *J.Comp Neurol.*, 320: 323-38.
- Berg, R. W., and D. Kleinfeld. 2003. 'Rhythmic whisking by rat: retraction as well as protraction of the vibrissae is under active muscular control', *Journal of Neurophysiology*, 89: 104-17.
- Bermejo, R., A. Vyas, and H. P. Zeigler. 2002. 'Topography of rodent whisking I. Two-dimensional monitoring of whisker movements', *Somatosensory and Motor Research*, 19: 341-46.
- Bosman, L. W., A. R. Houweling, C. B. Owens, N. Tanke, O. T. Shevchouk, N. Rahmati, W. H. Teunissen, C. Ju, W. Gong, S. K. Koekkoek, and C. I. De Zeeuw. 2011. 'Anatomical pathways involved in generating and sensing rhythmic whisker movements', *Front Integr Neurosci*, 5: 53.
- Brecht, M., A. Roth, and B. Sakmann. 2003. 'Dynamic receptive fields of reconstructed pyramidal cells in layers 3 and 2 of rat somatosensory barrel cortex', *J Physiol*, 553: 243-65.
- Brodal, A., T. Szabo, and A. Torvik. 1956. 'Corticofugal fibers to sensory trigeminal nuclei and nucleus of solitary tract. An experimental study in the cat', *Journal of Comparative Neurology*, 106: 527-55.

- Bruce, L. L., J. G. McHaffie, and B. E. Stein. 1987. 'The organization of trigeminotectal and trigeminothalamic neurons in rodents: a double-labeling study with fluorescent dyes', *Journal of Comparative Neurology*, 262: 315-30.
- Buisseret-Delmas, C., G. Pinganaud, C. Compoint, and P. Buisseret. 1997. 'Projection from trigeminal nuclei to neurons of the mesencephalic trigeminal nucleus in rat', *Neuroscience Letters*, 229: 189-92.
- Burton, B. G., B. W. Tatler, and S. B. Laughlin. 2001. 'Variations in photoreceptor response dynamics across the fly retina', *J Neurophysiol*, 86: 950-60.
- Buzsaki, G. 1991. 'The thalamic clock: emergent network properties', *Neuroscience*, 41: 351-64.
- Buzsaki, G., and J. J. Chrobak. 1995. 'Temporal structure in spatially organized neuronal ensembles: a role for interneuronal networks', *Curr Opin Neurobiol*, 5: 504-10.
- Calford, M. B., and L. M. Aitkin. 1983. 'Ascending projections to the medial geniculate body of the cat: evidence for multiple, parallel auditory pathways through thalamus', *J Neurosci*, 3: 2365-80.
- Carvell, G. E., and D. J. Simons. 1990. 'Biometric analyses of vibrissal tactile discrimination in the rat', *Journal of Neuroscience*, 10: 2638-48.
- Clements, J. R., and A. J. Beitz. 1991. 'An Electron Microscopic Description of Glutamate-Like Immunoreactive Axon Terminals in the Rat Principal Sensory and Spinal Trigeminal Nuclei', *Journal of Comparative Neurology*, 309: 271-80.
- Contreras, D., and M. Steriade. 1996. 'Spindle oscillation in cats: the role of corticothalamic feedback in a thalamically generated rhythm', *Journal of Physiology*, 490 ( Pt 1): 159-79.
- Crissman, R. S., R. J. Warden, D. A. Siciliano, B. G. Klein, W. E. Renehan, M. F. Jacquin, and R. W. Rhoades. 1991. 'Numbers of axons innervating mystacial vibrissa follicles in newborn and adult rats', *Somatosens.Mot.Res*, 8: 103-09.
- Crochet, S.; Petersen, C.C. 2006. 'Correlating whisker behavior with membrane potential in barrel cortex of awake mice.', *Nat Neuroscience*, 9: 608-10.
- Curcio, C. A., K. R. Sloan, R. E. Kalina, and A. E. Hendrickson. 1990. 'Human photoreceptor topography', *J Comp Neurol*, 292: 497-523.
- Cheema, S., B. L. Whitsel, and A. Rustioni. 1983. 'The Corticocuneate Pathway in the Cat - Relations among Terminal Distribution Patterns, Cytoarchitecture, and Single Neuron Functional-Properties', *Somatosensory Research*, 1: 169-205.
- Chiaia, N. L., C. A. Bennett-Clarke, M. Eck, F. A. White, R. S. Crissman, and R. W. Rhoades. 1992. 'Evidence for prenatal competition among the central arbors of trigeminal primary afferents neurons', *Neuroscience*, 12: 62-76.
- Chmielowska, J., G. E. Carvell, and D. J. Simons. 1989. 'Spatial organization of thalamocortical and corticothalamic projection systems in the rat Sml barrel cortex', *Journal of Comparative Neurology*, 285: 325-38.
- Darian-Smith, I. 1973. 'The Trigeminal System.' in A. Iggo (ed.), *Handbook of Sensory Physiology* (Berlin: Springer-Verlag).
- Darian-Smith, I., and T. Yokota. 1966a. 'Cortically evoked depolarization of trigeminal cutaneous afferent fibers in the cat', *Journal of Neurophysiology*, 29: 170-84.
- . 1966b. 'Corticofugal effects on different neuron types within the cat's brain stem activated by tactile stimulation of the face', *Journal of Neurophysiology*, 29: 185-206.
- David, S. V., B. Y. Hayden, and J. L. Gallant. 2006. 'Spectral receptive field properties explain shape selectivity in area V4', *J Neurophysiol*, 96: 3492-505.
- Dehnhardt, G., H. Hyvarinen, A. Palviainen, and G. Klauer. 1999. 'Structure and innervation of the vibrissal follicle-sinus complex in the Australian water rat, *Hydromys chrysogaster* ', *Journal of Comparative Neurology*, 11: 550-62.
- Diamond, M. E., and M. Armstrong-James. 1992. 'Role of parallel sensory pathways and cortical columns in learning', *Concepts Neuroscience*, 3: 55-78.

- Diamond, M. E., M. Armstrong-James, and F. F. Ebner. 1992. 'Somatic sensory responses in the rostral sector of the posterior group (POm) and in the ventral posterior medial nucleus (VPM) of the rat thalamus', *Journal of Comparative Neurology*, 318: 462-72.
- Dorfl, J. 1982. 'The musculature of the mystacial vibrissae of the white mouse', *J Anat*, 135: 147-54.
- . 1985. 'The innervation of the mystacial region of the white mouse: A topographical study', *J Anat*, 142: 173-84.
- Dostrovsky, J. O., J. Millar, and P. D. Wall. 1976. 'The immediate shift of afferent drive to dorsal column nucleus cells following deafferentation: a comparison of acute and chronic deafferentation in gracile nucleus and spinal cord', *Exp Neurol*, 52: 480-95.
- Dowling, J. E. 1979. 'Information processing by local circuits: the vertebrate retina as a model system.' in F. O. Schmitt and F. G. Worden (eds.), *The neurosciences fourth study program* (MIT Press: Cambridge (Mass.)).
- Dubner, R., and G. J. Bennett. 1983. 'Spinal and trigeminal mechanisms of nociception', *Annual Review of Neuroscience*, 6: 381-418.
- Dubner, R., and B. J. Sessle. 1971. 'Presynaptic excitability changes of primary afferent and corticofugal fibers projecting to trigeminal brain stem nuclei', *Experimental Neurology*, 30: 223-38.
- Dubner, R., B. J. Sessle, and S. Gobel. 1969. 'Presynaptic depolarization of corticofugal fibers participating in a feedback loop between trigeminal brain stem nuclei and sensorimotor cortex', *Nature*, 223: 72-73.
- Dubner, R., B. J. Sessle, and A. T. Storey. 1978. *The Neural Basis of oral and facial function* (Plenum: New York).
- Dunn, R. C., and D. L. Tolbert. 1982. 'The corticotrigeminal projection in the cat. A study of the organization of cortical projections to the spinal trigeminal nucleus', *Brain Research*, 240: 13-25.
- Durham, D., and T. A. Woolsey. 1977. 'Barrels and columnar cortical organization: evidence from 2-deoxyglucose (2-DG) experiments', *Brain Research*, 137: 169-74.
- Dykes, R. W. 1983. 'Parallel processing of somatosensory information: a theory', *Brain Res*, 287: 47-115.
- Engel, A. K., P. Fries, and W. Singer. 2001. 'Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing', *Nat Rev Neurosci*, 2: 704-16.
- Enroth-Cugell, C., and J. G. Robson. 1966. 'The contrast sensitivity of retinal ganglion cells of the cat', *J Physiol*, 187: 517-52.
- Erzurumlu, R. S., and S. Jhaveri. 1990. 'Thalamic axons confer a blueprint of the sensory periphery onto the developing rat somatosensory cortex', *Dev. Brain Res*, 56: 229-34.
- Erzurumlu, R. S., and H. P. Killackey. 1983. 'Development of order in the rat trigeminal system', *Journal of Comparative Neurology*, 213: 365-80.
- Erzurumlu, R. S., and P. C. Kind. 2001. 'Neural activity: sculptor of "barrels" in the neocortex', *Trends in Neurosciences*, 24: 589-95.
- Erzurumlu, R. S., Y. Murakami, and F. M. Rijli. 2010. 'Mapping the face in the somatosensory brainstem', *Nat Rev Neurosci*, 11: 252-63.
- Fanselow, E. E., and M. A. Nicolelis. 1999. 'Behavioral modulation of tactile responses in the rat somatosensory system', *Journal of Neuroscience*, 19: 7603-19.
- Finlay, B. L., C. J. Charvet, I. Bastille, D. T. Cheung, J. A. Muniz, and L. C. de Lima Silveira. 2014. 'Scaling the primate lateral geniculate nucleus: niche and neurodevelopment in the regulation of magnocellular and parvocellular cell number and nucleus volume', *J Comp Neurol*, 522: 1839-57.

- Forbes, D. J., and C. Welt. 1981. 'Neurogenesis in the trigeminal ganglion of the albino rat: A quantitative autoradiographic study', *Journal of Comparative Neurology*, 199: 133-47.
- Friedberg, M. H., S. M. Lee, and F. F. Ebner. 2004. 'The contribution of the principal and spinal trigeminal nuclei to the receptive field properties of thalamic VPM neurons in the rat', *Journal of Neurocytology*, 33: 75-85.
- Fukuda, T. 2016. 'Structural organization of the dendritic reticulum linked by gap junctions in layer 4 of the visual cortex', *Neuroscience*.
- Fukushima, T., and F. W. Kerr. 1979. 'Organization of trigeminothalamic tracts and other thalamic afferent systems of the brainstem in the rat: presence of gelatinosa neurons with thalamic connections', *Journal of Comparative Neurology*, 183: 169-84.
- Fundin, B. T., J. Arvidsson, H. Aldskogius, O. Johansson, S. Rice, and F. L. Rice. 1997. 'Comprehensive immunofluorescence and lectin binding analysis of intervibrissal for innervation in the mystacial pad of the rat', *Journal of Comparative Neurology*, 385: 185-206.
- Fundin, B. T., F. L. Rice, K. Pfaller, and J. Arvidsson. 2002. 'The innervation of the mystacial pad in the adult rat studied by anterograde transport of HRP conjugates', *Experimental Brain Research*, 99: 233-46.
- Furuta, T., K. Nakamura, and M. Deschenes. 2006. 'Angular tuning bias of vibrissa-responsive cells in the paralemniscal pathway', *J.Neurosci*, 26: 10548-57.
- Furuta, T., E. Timofeeva, K. Nakamura, K. Okamoto-Furuta, M. Togo, T. Kaneko, and M. Deschenes. 2008. 'Inhibitory gating of vibrissal inputs in the brainstem', *Journal of Neuroscience*, 28: 1789-97.
- Furuta, T.; Urbain, N; Kaneko T.; Deschênes, M. 2010. 'Cortico-fugal control of vibrissa-sensitive neurons in the interpolaris nucleus of the trigeminal complex.', *J Neurosci*. 2010, Feb. 3: 1832-8.
- Ganmor, E., Y. Katz, and I. Lampl. 2010. 'Intensity-Dependent Adaptation of Cortical and Thalamic Neurons Is Controlled by Brainstem Circuits of the Sensory Pathway', *Neuron*, 66: 273-86.
- Gibson, J. M. 1987. 'A quantitative Comparasion of Stimulus-Response Relationships of Vibrissa-Activated Neurons in Subnuclei Oralis and Interpolaris of the Rat's Trigeminal Sensory Complex: Receptive Field Properties and Threshold Distributions', *Somatosensory Research*, 5: 135-55.
- Gibson, J. M., and W. I. Welker. 1983a. 'Quantitative studies of stimulus coding in first-order vibrissa afferents of rats. 2. Adaptation and coding of stimulus parameters', *Somatosensory Research*, 1: 95-117.
- . 1983b. 'Quantitative studies of stimulus coding in first-order vibrissa afferents of the rats.I. Receptive field properties and threshold distributions', *Somatosensory and Motor Research*, 1: 51-67.
- Goldreich, D. 2007. 'A Bayesian perceptual model replicates the cutaneous rabbit and other tactile spatiotemporal illusions', *PLoS One*, 2: e333.
- Gordon, G., and M. G. M. Jukes. 1964. 'Descending influences on the exteroceptive organizations of the cat's gracile nucleus', *Journal of Physiology*, 173: 291-319.
- Gordon, G., and C. H. Paine. 1960. 'Functional organization in nucleus gracilis of the cat', *Journal of Physiology*, 153: 331-49.
- Gottschaldt, K. M., A. Iggo, and D. W. Young. 1973. 'Functional characteristics of mechanoreceptors in sinus hair fillicles of the cat', *Journal of Physiology*, 235: 287-315.
- Grinevich, V., M. Brecht, and P. Osten. 2005. 'Monosynaptic pathway from rat vibrissa motor cortex to facial motor neurons revealed by lentivirus-based axonal tracing', *J Neurosci*, 25: 8250-8.
- Guic-Robles, E., W. M. Jenkins, and H. Bravo. 1992. 'Vibrissal roughness discrimination is barrel cortex-dependent', *Behavioural Brain Research*, 48: 145-52.

- Guic-Robles, E., C. Valdivieso, and G. Guajardo. 1989. 'Rats can learn a roughness discrimination using only their vibrissal system', *Behavioural Brain Research*, 31: 285-89.
- Haidarliu, S., C. Yu, N. Rubin, and E. Ahissar. 2008. 'Lemniscal and Extralemniscal Compartments in the VPM of the Rat', *Front Neuroanat*, 2: 4.
- Hamada, Y., E. Miyashita, and H. Tanaka. 1999. 'Gamma-Band oscillations in the barrel cortex precede rat's exploratory whisking', *Neuroscience*, 88: 667-71.
- Hammer, B., R. Tarnecki, L. Vyklicky, and M. Wiesendanger. 1966. 'Corticofugal control of presynaptic inhibition in the spinal trigeminal complex of the cat', *Brain Research*, 1966: 216.
- Hardie, R.C. 1979. 'Electrophysiological analysis of fly retina. I: Comparative properties of R1-6 and R 7 and 8.', *Journal of comparative physiology*, 129: 19-33.
- Haring, J. H., T. A. Henderson, and M. F. Jacquin. 1990. 'Principalis- or parabrachial-projecting spinal trigeminal neurons do not stain for GABA or GAD', *Somatosens.Mot.Res*, 7: 391-97.
- Harris, K. D., J. Csicsvari, H. Hirase, G. Dragoi, and G. Buzsaki. 2003. 'Organization of cell assemblies in the hippocampus', *Nature*, 424: 552-6.
- Hartmann, M. J., and J. M. Bower. 1998. 'Oscillatory activity in the cerebellar hemispheres of unrestrained rats', *Journal of Neurophysiology*, 80: 1598-604.
- Hartmann, M. J., N. J. Johnson, R. B. Towal, and C. Assad. 2003. 'Mechanical characteristics of rat vibrissae: resonant frequencies and damping in isolated whiskers and in the awake behaving animal', *Journal of Neuroscience*, 23: 6510-19.
- Harvey, M. A., R. Bermejo, and H. P. Zeigler. 2001. 'Discriminative whisking in the head-fixed rat: optoelectronic monitoring during tactile detection and discrimination task', *Somatosensory and Motor Research*, 18: 211-22.
- Hattox, A. M., C. A. Priest, and A. Keller. 2002. 'Functional circuitry involved in the regulation of whisker movements', *J Comp Neurol*, 442: 266-76.
- Hayashi, H. 1980. 'Distributions of vibrissae afferent fiber collaterals in the trigeminal nuclei as revealed by intra-axonal injection of horseradish peroxidase', *Brain Research*, 183: 442-46.
- . 1985. 'Morphology of Central Terminations of Intra-Axonally Stained, Large, Myelinated Primary Afferent Fibers From Facial Skin in the Rat', *Journal of Comparative Neurology*, 237: 195-215.
- Hendry, S. H., and R. C. Reid. 2000. 'The koniocellular pathway in primate vision', *Annu Rev Neurosci*, 23: 127-53.
- Hentschke, H., F. Haiss, and C. Schwarz. 2006. 'Central signals rapidly switch tactile processing in rat barrel cortex during whisker movements', *Cerebral Cortex*, 16: 1142-56.
- Heys, J. G., C. F. Shay, K. M. MacLeod, M. P. Witter, C. F. Moss, and M. E. Hasselmo. 2016. 'Physiological Properties of Neurons in Bat Entorhinal Cortex Exhibit an Inverse Gradient along the Dorsal-Ventral Axis Compared to Entorhinal Neurons in Rat', *J Neurosci*, 36: 4591-9.
- Hubel, D. H., and T. N. Wiesel. 1962. 'Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex', *J.Physiol*, 160: 106-54.
- Huerta, M. F., A. Frankfurter, and J. K. Harting. 1983. 'Studies of the principal sensory and spinal trigeminal nuclei of the rat: Projections to the superior colliculus, inferior olive and cerebellum', *Journal of Comparative Neurology*, 220: 147-67.
- Huerta, P. T., and J. E. Lisman. 1995. 'Bidirectional synaptic plasticity induced by a single burst during cholinergic theta oscillations in CA1 in vitro', *Neuron*, 15: 1053-63.
- Hueter, R. E. 1990. 'Adaptations for Spatial Vision in Sharks', *Journal of Experimental Zoology*. 130-41.

- Hueter, R.E. 1991. 'Adaptations for spatial vision in sharks. ', *J Exp Zool Suppl* . 1991: 130-41.
- Hutson, K. A., and R. B. Masterton. 1986. 'The sensory contribution of a single vibrissa's cortical barrel', *Journal of Neurophysiology*, 56: 1196-223.
- Ito, M. 1981. 'Some quantitative aspects of vibrissa-driven neuronal responses in rat neocortex', *Journal of Neurophysiology*, 46: 705-15.
- . 1985. 'Processing of vibrissa sensory information within the rat cortex', *Journal of Neurophysiology*, 54: 479-90.
- Jacobs, G. H. 2008. 'Primate color vision: a comparative perspective', *Vis Neurosci*, 25: 619-33.
- Jacobs, G.H. 1993. 'The distribution and nature of colour vision among the mammals.', *Biological Reviews*, 68: 413-71.
- Jacquin, M. F. 1989. 'Structure-function relationships in rat brainstem subnucleus interpolaris: V. Functional consequences of neonatal infraorbital nerve section', *J.Comp Neurol.*, 282: 63-79.
- Jacquin, M. F., J. J. Arends, W. E. Renehan, P. M. Waite, and P. J. Shortland. 2015. 'Whisker-related circuitry in the trigeminal nucleus principalis: Topographic precision', *Somatosens Mot Res*, 32: 8-20.
- Jacquin, M. F., M. Barcia, and R. W. Rhoades. 1989. 'Structure-function relationships in rat brainstem subnucleus interpolaris: IV. Projection neurons', *J.Comp Neurol.*, 282: 45-62.
- Jacquin, M. F., N. L. Chiaia, J. H. Haring, and R. W. Rhoades. 1990. 'Intersubnuclear connections within the rat trigeminal brainstem complex', *Somatosens.Mot.Res*, 7: 399-420.
- Jacquin, M. F., J. Golden, and W. M. Panneton. 1988. 'Structure and function of barrel 'precursor' cells in trigeminal nucleus principalis', *Brain Res*, 471: 309-14.
- Jacquin, M. F., J. Golden, and R. W. Rhoades. 1989. 'Structure-function relationships in rat brainstem subnucleus interpolaris: III. Local circuit neurons', *J.Comp Neurol.*, 282: 24-44.
- Jacquin, M. F., J. S. McCasland, T. A. Henderson, R. W. Rhoades, and T. A. Woolsey. 1993. '2-DG uptake patterns related to single vibrissae during exploratory behaviors in the hamster trigeminal system', *J.Comp Neurol.*, 332: 38-58.
- Jacquin, M. F., R. D. Mooney, and R. W. Rhoades. 1984. 'Altered somatosensory receptive fields in hamster colliculus after infraorbital nerve section and xylocaine injection', *J.Physiol*, 348: 471-92.
- . 1986. 'Morphology, response properties, and collateral projections of trigeminothalamic neurons in brainstem subnucleus interpolaris of rat', *Exp.Brain Res*, 61: 457-68.
- Jacquin, M. F., and R. W. Rhoades. 1990. 'Cell structure and response properties in the trigeminal subnucleus oralis', *Somatosens.Mot.Res*, 7: 265-88.
- Jacquin, M. F., R. A. Stennett, W. E. Renehan, and R. W. Rhoades. 1988. 'Structure-function relationships in the rat brainstem subnucleus interpolaris: II. Low and high threshold trigeminal primary afferents', *J.Comp Neurol.*, 267: 107-30.
- Jacquin, M. F., M. R. Wiegand, and W. E. Renehan. 1990. 'Structure-function relationships in rat brain stem subnucleus interpolaris. VIII. Cortical inputs', *Journal of Neurophysiology*, 64: 3-27.
- Jacquin, M. F., D. Woerner, A. M. Szczepanik, V. Riecker, R. D. Mooney, and R. W. Rhoades. 1986. 'Structure-Function Relationships in Rat Brainstem Subnucleus Interpolaris. I. Vibrissa Primary Afferents', *Journal of Comparative Neurology*, 243: 266-79.
- Jeffries, A. M., N. J. Killian, and J. S. Pezaris. 2014. 'Mapping the primate lateral geniculate nucleus: a review of experiments and methods', *J Physiol Paris*, 108: 3-10.



- Johansson, K., J. Arvidsson, and L. Thomander. 1988. 'Sympathetic nerve fibers in peripheral sensory and motor nerves in the face of the rat', *J Auton Nerv Syst*, 23: 83-6.
- Johnson, F. H. 1952. 'Microelectrode Studies on the Cuneate and Gracile Nuclei of the Cat', *American Journal of Physiology*, 171: 737-37.
- Jones, L. M., D. A. Depireux, D. J. Simons, and A. Keller. 2004. 'Robust temporal coding in the trigeminal system', *Science*, 304: 1986-89.
- Jones, L. M., E. E. Kwegyir-Afful, and A. Keller. 2006. 'Whisker primary afferents encode temporal frequency of moving gratings', *Somatosens.Mot.Res*, 23: 45-54.
- Jones, L. M., S. Lee, J. C. Trageser, D. J. Simons, and A. Keller. 2004. 'Precise temporal responses in whisker trigeminal neurons', *Journal of Neurophysiology*, 92: 665-68.
- Jubran, M., B. Mohar, and I. Lampl. 2016. 'The Transformation of Adaptation Specificity to Whisker Identity from Brainstem to Thalamus', *Front Syst Neurosci*, 10: 56.
- Kai-Kai, M. A. 1989. 'Cytochemistry of the trigeminal and dorsal root ganglia and spinal cord of the rat', *Comparative Biochemistry and Physiology, A* 93: 183-93.
- Kandel, E. R., T. M. Jessell, and J. M. Schwartz. 1994. *Principles of Neural Science* (Elsevier: New York).
- Kawana, E. 1969. 'Projections of the anterior ectosylvian gyrus to the thalamus, the dorsal column nuclei, the trigeminal nuclei and the spinal cord in cats', *Brain Research*, 14: 117-36.
- Keat, J., P. Reinagel, R. C. Reid, and M. Meister. 2001. 'Predicting every spike: a model for the responses of visual neurons', *Neuron*, 30: 803-17.
- Killackey, H. P., K. A. Koralek, N. L. Chiaia, and R. W. Rhoades. 1989. 'Laminar and areal differences in the origin of the subcortical projection neurons of the rat somatosensory cortex', *Journal of Comparative Neurology*, 282: 428-45.
- Killackey, H.P., Jacquin, M.F., Rhoades, R.W. 1990. 'Development of somatosensory system structures. Development of Sensory Systems in Mammals.', *Coleman JD (Ed)*: 403-29.
- Kirifides, M. L., K. L. Simpson, R. C. Lin, and B. D. Waterhouse. 2001. 'Topographic Organization and Neurochemical Identity of Dorsal Raphe Neurons That Project to the Trigeminal Somatosensory Pathway in the Rat', *Journal of Comparative Neurology*, 435: 325-40.
- Klein, B. G., W. E. Renahan, M. F. Jacquin, and R. W. Rhoades. 1988. 'Anatomical consequences of neonatal infraorbital nerve transection upon the trigeminal ganglion and vibrissa follicle nerves in the adult rat', *J.Comp Neurol.*, 268: 469-88.
- Koralek, K. A., K. F. Jensen, and H. P. Killackey. 1988. 'Evidence for two complementary patterns of thalamic input to the rat somatosensory cortex', *Brain Research*, 463: 346-51.
- Kruger, Lawrence, Robert Siminoff, and Paul Witkovsky. 1961. 'Single neuron analysis of dorsal column nuclei and spinal nucleus of trigeminal in cat', *Journal of Neurophysiology*, 24: 333-49.
- Kuhn, R. A. 1949. 'Topographical pattern of cutaneous sensibility in the dorsal column nuclei of the cat', *Journal Neurophysiology*: 333-49.
- Kwegyir-Afful, E. E., R. M. Bruno, D. J. Simons, and A. Keller. 2005. 'The role of thalamic inputs in surround receptive fields of barrel neurons', *Journal of Neuroscience*, 25: 5926-34.
- Lagares, A., and C. Avendaño. 2000. 'Lateral asymmetries in the trigeminal ganglion of the male rat', *Brain Research*, 865: 202-10.
- Lak, A., E. Arabzadeh, and M. E. Diamond. 2008. 'Enhanced response of neurons in rat somatosensory cortex to stimuli containing temporal noise', *Cerebral Cortex*, 18: 1085-93.

- Land, P. W., S. A. Buffer, J. R. Yaskosky, and J. D. Yaskosky. 1995. 'Barreloids in Adult Rat Thalamus: Three-Dimensional Architecture and Relationship to Somatosensory Cortical Barrels', *Journal of Comparative Neurology*, 355: 573-88.
- Land, P. W., and D. J. Simons. 1985a. 'Cytochrome oxidase staining in the rat Sml barrel cortex', *J.Comp Neurol.*, 238: 225-35.
- . 1985b. 'Metabolic and structural correlates of the vibrissae representation in the thalamus of the adult rats', *Neuroscience Letters*, 60: 319-24.
- Laurent, G. 1997. 'Olfactory processing: maps, time and codes', *Current Opinion in Neurobiology*, 7: 547-53.
- Lavallee, P., N. Urbain, C. Dufresne, H. Bokor, L. Acsady, and M. Deschenes. 2005. 'Feedforward inhibitory control of sensory information in higher-order thalamic nuclei', *Journal of Neuroscience*, 25: 7489-98.
- LeBeau, F. E., S. K. Towers, R. D. Traub, M. A. Whittington, and E. H. Buhl. 2002. 'Fast network oscillations induced by potassium transients in the rat hippocampus in vitro', *J.Physiol*, 542: 167-79.
- Lee, K. J., and T. A. Woolsey. 1975. 'A proportional relationship between peripheral innervation density and cortical neuron number in the somatosensory system of the mouse', *Brain Research*, 99: 349-53.
- Lee, S., G. E. Carvell, and D. J. Simons. 2008. 'Motor modulation of afferent somatosensory circuits', *Nat Neurosci*, 11: 1430-8.
- Levine, M.W. 2011. 'Vision | Inner Retina and Ganglion Cells', *Encyclopedia of Fish Physiology*, 1: 123-30. .
- Lieberman, M. C. 1982. 'Single-neuron labeling in the cat auditory nerve', *Science*, 216: 1239-41.
- Lichtenstein, S. H., G. E. Carvell, and D. J. Simons. 1990. 'Responses of rat trigeminal ganglion neurons to movements of vibrissae in different directions', *Somatosensory and Motor Research*, 7: 47-65.
- Lichtenstien, S. H., G. E. Carvell, and D. J. Simons. 1990. 'Responses of rat trigeminal ganglion neurons to movements of vibrissae in different directions', *Somatosensory and Motor Research*, 7: 47-65.
- Lo, F. S., W. Guido, and R. S. Erzurumlu. 1999. 'Electrophysiological Properties and Synaptic Responses of Cells in the Trigeminal Principal Sensory Nucleus of Postnatal Rats', *Journal of Neurophysiology*, 82: 2765-75.
- Longtin, A., A. Bulsara, and F. Moss. 1991. 'Time-interval sequences in bistable systems and the noise-induced transmission of information by sensory neurons', *Phys Rev Lett*, 67: 656-59.
- Lu, S. M., and R. C. Lin. 1993. 'Thalamic afferents of the rat barrel cortex: a light- and electron-microscopic study using Phaseolus vulgaris leucoagglutinin as an anterograde tracer', *Somatosensory and Motor Research*, 10: 1-16.
- Llinas, R. R. 1988. 'The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function', *Science*, 242: 1654-64.
- Ma, P. M. 1991. 'The Barrelettes-Architectonic Vibrissal Representations in the Brainstem Trigeminal Complex of the Mouse. I. Normal Structural Organization', *Journal of Comparative Neurology*, 309: 161-99.
- Magnusson, K. R., J. R. Clements, A. A. Larson, J. E. Madl, and A. J. Beitz. 1987. 'Localization of Glutamate in Trigeminothalamic Projection Neurons: A Combined Retrograde Transport-Immunohistochemical Study', *Somatosensory Research*, 4: 177-90.
- Magnusson, K. R., A. A. Larson, J. E. Madi, R. A. Altschuler, and A. J. Beitz. 1986. 'Co-Localization of Fixative-Modified Glutamate and Glutaminase in Neurons of the Spinal Trigeminal Nucleus of the Rat: An Immunoradiochemical Analysis', *Journal of Comparative Neurology*, 247: 477-90.

- Markram, H., J. Luebke, M. Frotscher, and B. Sakmann. 1997. 'Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs', *Science*, 275: 213-15.
- Martin, G. F., and H. J. West. 1967. 'Efferent neocortical projections to sensory nuclei in the brain stem of the opossum', *Journal of the Neurological Sciences*, 5: 287-96.
- Martin, P.R., White, A.J., Goodchild, A.K., Wilder, H.D., Sefton, A.E. 1997. 'Evidence that blue-on cells are part of the third geniculocortical pathway in primates', *Eur J Neurosci*: 1536-41.
- McComas, A. J. 1963. 'Responses of the rat dorsal column system to mechanical stimulation of the hind paw', *Journal of Physiology*, 166: 435-48.
- McCormick, D. A. 1992. 'Neurotransmitter actions in the thalamus and cerebral cortex and their role in neuromodulation of thalamocortical activity', *Progress in Neurobiology*, 39: 337-88.
- Mehta, S. B., D. Whitmer, R. Figueroa, B. A. Williams, and D. Kleinfeld. 2007. 'Active spatial perception in the vibrissa scanning sensorimotor system', *PLoS.Biol.*, 5: e15.
- Mendell, L. 1972. 'Properties and distribution of peripherally evoked presynaptic hyperpolarization in cat lumbar spinal cord', *J Physiol*, 226: 769-92.
- Minnery, B. S., R. M. Bruno, and D. J. Simons. 2003. 'Response transformation and receptive-field synthesis in the lemniscal trigeminothalamic circuit', *Journal of Neurophysiology*, 90: 1556-70.
- Minnery, B. S., and D. J. Simons. 2003. 'Response Properties of Whisker-Associated Trigeminothalamic Neurons in Rat Nucleus Principalis', *Journal of Neurophysiology*, 89: 40-56.
- Mizuno, N., E. R. Sauerland, and C. D. Clemente. 1968. 'Projections from the orbital gyrus in the cat. I. To brain stem structures', *Journal of Comparative Neurology*, 133: 463-76.
- Moore, C. I. 2004. 'Frequency-dependent processing in the vibrissa sensory system', *J Neurophysiol.*, 91: 2390-99.
- Moore, R. Y., and F. E. Bloom. 1979. 'Central catecholamine neuron systems: anatomy and physiology of the norepinephrine and epinephrine systems', *Annu Rev Neurosci*, 2: 113-68.
- Moreno, A., V. Garcia-Gonzalez, A. Sanchez-Jimenez, and F. Panetsos. 2005. 'Principalis, oralis and interpolaris responses to whisker movements provoked by air jets in rats', *Neuroreport*, 16: 1569-73.
- Moreno, A., V. García-Gonzalez, A. Sanchez-Jimenez, and F. Panetsos. 2005. "Frequency-dependent processing in whisker related neurons of the nuclei Principalis, Oralis and Interpolaris of the rat." In: Dublin (Irlanda).
- Neimark, M. A., M. L. Andermann, J. J. Hopfield, and C. I. Moore. 2003. 'Vibrissa resonance as a transduction mechanism for tactile encoding', *Journal of Neuroscience*, 23: 6499-509.
- Neisser, Ulric. 1976. 'Cognition and Reality', *he American Journal of Psychology*, 90: 541-43.
- Neuenschwander, S., and W. Singer. 1996. 'Long-range synchronization of oscillatory light responses in the cat retina and lateral geniculate nucleus', *Nature*, 379: 728-33.
- Nicolelis, M. A., L. A. Baccala, R. C. Lin, and J. K. Chapin. 1995. 'Sensorimotor Encoding by Synchronous Neural Ensemble Activity at Multiple Levels of the Somatosensory System', *Science*, 268: 1353-58.
- Nolan, M. F., J. T. Dudman, P. D. Dodson, and B. Santoro. 2007. 'HCN1 channels control resting and active integrative properties of stellate cells from layer II of the entorhinal cortex', *J Neurosci*, 27: 12440-51.
- Nunez, A., C. Barrenechea, and C. Avendano. 1994. 'Spontaneous activity and responses to sensory stimulation in ventrobasal thalamic neurons in the rat: an in vivo intracellular recording and staining study', *Somatosens Mot Res*, 11: 89-98.

- Núñez, A., and E. Malmierca. 2007. 'Corticofugal modulation of sensory information', *Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology*, 187: 1-74.
- Núñez, A., F. Panetsos, and C. Avendaño. 2000. 'Rhythmic neuronal interactions and synchronization in the rat dorsal column nuclei', *Neuroscience*, 100: 599-609.
- O'Keefe, J. 1976. 'Place units in the hippocampus of the freely moving rat', *Exp Neurol*, 51: 78-109.
- Panetsos, F., A. Núñez, and C. Avendaño. 1995. 'Local anaesthesia induces immediate receptive field changes in nucleus gracilis and cortex', *Neuroreport*, 7: 150-52.
- . 1997. 'Electrophysiological effects of temporary deafferentation on two characterized cell types in the nucleus gracilis of the rat', *European Journal of Neuroscience*, 9: 563-72.
- . 1998a. 'Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 76: 481-508.
- . 1998b. 'Sensory information processing in the dorsal column nuclei by neuronal oscillators', *Neuroscience*, 84: 635-39.
- Panzeri, S., F. Petroni, R. S. Petersen, and M. E. Diamond. 2003. 'Decoding neuronal population activity in rat somatosensory cortex: role of columnar organization', *Cerebral Cortex*, 13: 45-52.
- Paxinos, G., and C. Watson. 1998. *The rat brain in stereotaxic coordinates* (Academic Press: San Diego, CA).
- Pearson, M. J., B. Mitchinson, J. C. Sullivan, A. G. Pipe, and T. J. Prescott. 2011. 'Biomimetic vibrissal sensing for robots', *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 366: 3085-96.
- Peckham, P. H., M. W. Keith, K. L. Kilgore, J. H. Grill, K. S. Wuolle, G. B. Thrope, P. Gorman, J. Hobby, M. J. Mulcahey, S. Carroll, V. R. Hentz, A. Wiegner, and Group Implantable Neuroprosthesis Research. 2001. 'Efficacy of an implanted neuroprosthesis for restoring hand grasp in tetraplegia: a multicenter study', *Arch Phys Med Rehabil*, 82: 1380-8.
- Perkel, D. H., G. L. Gerstein, and G. P. Moore. 1967. 'Neuronal spike trains and stochastic point processes. II. Simultaneous spike trains', *Biophysical Journal*, 7: 419-40.
- Perl, E. R., D. G. Whitlock, and J. R. Gentry. 1962. 'Cutaneous projection to second-order neurons of the dorsal column system', *J Neurophysiol*, 25: 337-58.
- Peschanski, M. 1984. 'Trigeminal afferents to the diencephalon in the rat', *Neuroscience*, 12: 465-87.
- Petersen, C. C. 2002. 'Short-term dynamics of synaptic transmission within the excitatory neuronal network of rat layer 4 of barrel cortex', *Journal of Neurophysiology*, 87: 2904-14.
- . 2007. 'The functional organization of the barrel cortex', *Neuron*, 56: 339-55.
- Petersen, C. C., and B. Sakmann. 2000. 'The excitatory neuronal network of rat layer 4 barrel cortex', *Journal of Neuroscience*, 20: 7579-86.
- Petersen, R. S., S. Panzeri, and M. E. Diamond. 2002. 'Population coding in somatosensory cortex', *Current Opinion in Neurobiology*, 12: 441-47.
- Phelan, K. D., and W. M. Falls. 1989a. 'An analysis of the cyto- and myeloarchitectonic organization of trigeminal nucleus interpolaris in the rat', *Somatosensory and Motor Research*, 6: 366.
- . 1989b. 'The interstitial system of the spinal trigeminal tract in the rat: anatomical evidence for morphological and functional heterogeneity', *Somatosens Mot Res*, 6: 367-99.
- . 1991. 'The spinotrigeminal pathway and its spatial relationship to the origin of trigeminospinal projections in the rat', *Neuroscience*, 40: 477-96.
- Pierret, T., P. Lavalée, and M. Deschenes. 2000. 'Parallel Streams for the Relay of Vibrissal Information through Thalamic Barreloids', *Journal of Neuroscience*, 20: 7455-62.

- Pinault, D., and M. Deschenes. 1992. 'The origin of rhythmic fast subthreshold depolarizations in thalamic relay cells of rats under urethane anaesthesia', *Brain Research*, 595: 295-300.
- Pourcho, R. G., D. J. Goebel, L. Jojich, and J. C. Hazlett. 1992. 'Immunocytochemical evidence for the involvement of glycine in sensory centers of the rat brain', *Neuroscience*, 46: 643-56.
- Prescott, T.J.; Ahissar, E.; Izhikevich, E. 2016. 'Scholarpedia of Touch. Provides the current scientific understanding of tactile sensing and its neural substrates in animals including man', *Book*.
- Puil, E., B. Gimbarzevsky, and I. Spigelman. 1988. 'Primary involvement of K<sup>+</sup> conductance in membrane resonance of trigeminal root ganglion neurons', *Journal of Neurophysiology*, 59: 77-89.
- Puil, E., R. M. Miura, and I. Spigelman. 1989. 'Consequences of 4-aminopyridine applications to trigeminal root ganglion neurons', *Journal of Neurophysiology*, 62: 810-20.
- Quist, B. W., R. A. Faruqi, and M. J. Hartmann. 2011. 'Variation in Young's modulus along the length of a rat vibrissa', *J Biomech*, 44: 2775-81.
- Raphael, Y., and R. A. Altschuler. 2003. 'Structure and innervation of the cochlea', *Brain Res Bull*, 60: 397-422.
- Rema, V., and F. F. Ebner. 2003. 'Lesions of mature barrel field cortex interfere with sensory processing and plasticity in connected areas of the contralateral hemisphere', *Journal of Neuroscience*, 23: 10378-87.
- Renehan, W. E., M. F. Jacquin, R. D. Mooney, and R. W. Rhoades. 1986. 'Structure-function relationships in rat medullary and cervical dorsal horns. II. Medullary dorsal horn cells', *Journal of Neurophysiology*, 55: 1187-201.
- Rice, F. L., A. Mance, and B. L. Munger. 1986. 'A comparative light microscopic analysis of the sensory innervation of the mystacial pad. I. Innervation of vibrissal follicle-sinus complexes', *J.Comp Neurol.*, 252: 154-74.
- Rose, J. E., and V. B. Mountcastle. 1954. 'Activity of single neurons in the tactile thalamic region of the cat in response to a transient peripheral stimulus', *Bull Johns Hopkins Hosp*, 94: 238-82.
- Rose, J.; Mountcastle, V. B. 1958. 'Touch and kinesthesia', *Handbook of physiology, Neurophysiology*.
- Russell, J. O., S. I. Noureldine, M. G. Al Khadem, H. A. Chaudhary, A. T. Day, H. Y. Kim, R. P. Tufano, and J. D. Richmon. 2017. 'Transoral robotic thyroidectomy: a preclinical feasibility study using the da Vinci Xi platform', *J Robot Surg*.
- Sachdev, R. N., H. Sellien, and F. Ebner. 2001. 'Temporal organization of multi-whisker contact in rats', *Somatosensory and Motor Research*, 18: 91-100.
- Sachdev, R. N., H. Sellien, and F. F. Ebner. 2000. 'Direct inhibition evoked by whisker stimulation in somatic sensory (SI) barrel field cortex of the awake rat', *Journal of Neurophysiology*, 84: 1497-504.
- Salinas, E., A. Hernandez, A. Zainos, and R. Romo. 2000. 'Periodicity and firing rate as candidate neural codes for the frequency of vibrotactile stimuli', *Journal of Neuroscience*, 20: 5503-15.
- Sánchez-Jiménez, A., F. Panetsos, and A. Murciano. 2009. 'Early frequency-dependent information processing and cortical control in the whisker pathway of the rat: electrophysiological study of brainstem nuclei principalis and interpolaris', *Neuroscience*, 160: 212-26.
- Sánchez-Jiménez, A., C. Toretts, and F. Panetsos. 2013. 'Complementary processing of haptic information by slowly and rapidly adapting neurons in the trigeminothalamic pathway. Electrophysiology, mathematical modeling and simulations of vibrissae-related neurons', *Front Cell Neurosci*, 7: 79.

- Sandler, V. M., E. Puil, and D. W. F. Schwarz. 1998. 'Intrinsic response properties of bursting neurons in the nucleus principalis trigemini of the gerbil', *Neuroscience*, 83: 891-904.
- Senok, S., and K. I. Baumann. 1997. 'Functional evidence for calcium-induced calcium release in isolated rat vibrissa Merkel cell mechanoreceptors', *Journal of Physics E: Scientific Instruments*, 500: 29-37.
- Sessle, B. J., and R. Dubner. 1970. 'Presynaptic hyperpolarization of fibers projecting to the trigeminal brain stem and thalamic nuclei', *Brain Research*, 22: 121-25.
- Shammah-Lagnado, S. J., N. Negrao, and J. A. Ricardo. 1985. 'Afferent connections of the zona incerta: a horseradish peroxidase study in the rat', *Neuroscience*, 15: 109-34.
- Shapley, R., E. Kaplan, and R. Soodak. 1981. 'Spatial summation and contrast sensitivity of X and Y cells in the lateral geniculate nucleus of the macaque', *Nature*, 292: 543-5.
- Shipley, M. T. 1974. 'Response Characteristics of Single Units in the Rat's Trigeminal Nuclei to Vibrissa Displacements', *Journal of Neurophysiology*, 37: 73-90.
- Shiramatsu, T. I., K. Takahashi, T. Noda, R. Kanzaki, H. Nakahara, and H. Takahashi. 2016. 'Microelectrode mapping of tonotopic, laminar, and field-specific organization of thalamo-cortical pathway in rat', *Neuroscience*, 332: 38-52.
- Shoykhet, M., D. Doherty, and D. J. Simons. 2000. 'Coding of deflection velocity and amplitude by whisker primary afferent neurons: implications for higher level processing', *Somatosensory and Motor Research*, 17: 171-80.
- Sillito, A. M., H. E. Jones, G. L. Gerstein, and D. C. West. 1994. 'Feature-linked synchronization of thalamic relay cell firing induced by feedback from the visual cortex', *Nature*, 369: 479-82.
- Simons, D. J. 1978. 'Response Properties of Vibrissa Units in Rat SI Somatosensory Neocortex', *Journal of Neurophysiology*, 41: 798-820.
- . 1985. 'Temporal and spatial integration in the rat SI vibrissa cortex', *Journal of Neurophysiology*, 54: 615-35.
- Simons, D. J., and G. E. Carvell. 1989. 'Thalamocortical Response Transformation in the Rat Vibrissa/Barrel System', *Journal of Neurophysiology*, 61: 311-30.
- Simons, D. J., and T. A. Woolsey. 1979. 'Functional organization in mouse barrel cortex', *Brain Research*, 165: 327-32.
- Singer, W. 1993. 'Synchronization of cortical activity and its putative role in information processing and learning', *Annual Review of Physiology*, 55: 349-74.
- Singer, W., and C. M. Gray. 1995. 'Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis', *Annual Review of Neuroscience*, 18: 555-86.
- Smith, R. L. 1975. 'Axonal Projections and Connections of the Principal Sensory Trigeminal Nucleus in the Monkey', *Journal of Comparative Neurology*, 163: 347-76.
- Sosnik, R., S. Haidarliu, and E. Ahissar. 2001a. 'Temporal Frequency of Whisker Movement. I. Representations in Brain Stem and Thalamus', *Journal of Neurophysiology*, 86: 339-53.
- . 2001b. 'Temporal frequency of whisker movement. I. Representations in brain stem and thalamus', *J Neurophysiol*, 86: 339-53.
- Sretavan, D., and R. W. Dykes. 1983. 'The organization of two cutaneous submodalities in the forearm region of area 3b of cat somatosensory cortex', *J Comp Neurol*, 213: 381-98.
- Stein, R. B., E. R. Gossen, and K. E. Jones. 2005. 'Neuronal variability: noise or part of the signal?', *Nat Rev Neurosci*, 6: 389-97.
- Steriade, M. 2001. 'Impact of network activities on neuronal properties in corticothalamic systems', *J Neurophysiol*, 86: 1-39.
- Steriade, M., D. Contreras, Dossi R. Curro, and A. Nuñez. 1993. 'The slow (< 1 Hz) oscillation in reticular thalamic and thalamocortical neurons: scenario of sleep

- rhythm generation in interacting thalamic and neocortical networks', *Journal of Neuroscience*, 13: 3284-99.
- Steriade, M., P. Gloor, R. Llinas, F. Lopes da Silva, and M. M. Mesulam. 1990. 'Report of IFCN Committee on Basic Mechanisms. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 76: 481-508.
- Stocker, A. ; Simoncelli, P. 2005a. 'Constraining the prior and likelihood in a Bayesian model of human visual speed perception', *Vision Sciences Society Annual Meeting Abstract*, 5: 928.
- Stocker, A.; Simoncelli, P. 2005b. 'Sensory Adaptation within a Bayesian Framework for Perception', *Advances in neural information processing systems.*, 18.
- Tailby, C., Szmajda, B.A., Buzás, P., Lee, B.B., Martin, P.R. . 2008. 'Transmission of blue (S) cone signals through the primate lateral geniculate nucleus', *J. Physiol*, 586 (2008): 5947-67.
- Talathi, S. S., H. D. Abarbanel, and W. L. Ditto. 2008. 'Temporal spike pattern learning', *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 78: 031918.
- Tashiro, T. 1982. 'Distribution of cortical cells projecting to the main sensory trigeminal nucleus in the cat: a study with the horseradish peroxidase technique', *Experimental Neurology*, 78: 561-73.
- Tashiro, T., T. Matsuyama, and H. Shigeyoshi. 1983. 'Distribution of cells of origin of the corticotrigeminal projections to the nucleus caudalis of the spinal trigeminal complex in the cat. A Horseradish peroxidase (HRP) study', *Experimental Neurology*, 80: 178-85.
- Timofeeva, E., C. Dufresne, A. Sik, Z. W. Zhang, and M. Deschenes. 2005. 'Cholinergic modulation of vibrissal receptive fields in trigeminal nuclei', *Journal of Neuroscience*, 25: 9135-43.
- Timofeeva, E., P. Lavall,e, D. Arsenault, and M. Deschenes. 2004. 'Synthesis of multiwhisker-receptive fields in subcortical stations of the vibrissa system', *Journal of Neurophysiology*, 91: 1510-15.
- Tonomura, S., S. Ebara, K. Bagdasarian, D. Uta, E. Ahissar, I. Meir, I. Lampl, D. Kuroda, T. Furuta, H. Furue, and K. Kumamoto. 2015. 'Structure-function correlations of rat trigeminal primary neurons: Emphasis on club-like endings, a vibrissal mechanoreceptor', *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 91: 560-76.
- Towal, R. B., B. W. Quist, V. Gopal, J. H. Solomon, and M. J. Hartmann. 2011. 'The morphology of the rat vibrissal array: a model for quantifying spatiotemporal patterns of whisker-object contact', *PLoS Comput Biol*, 7: e1001120.
- Traub, R. D., R. Miles, and R. K. Wong. 1989. 'Model of the origin of rhythmic population oscillations in the hippocampal slice', *Science*, 243: 1319-25.
- Van der Loos, H. 1976. 'Neuronal circuitry and its development', *Progress in Brain Research*, 45: 259-78.
- Van der Loos, H., E. Welker, J. Dorfl, and G. Rumo. 1986. 'Selective breeding for variations in patterns of mystacial vibrissae of mice. Bilaterally symmetrical strains derived from ICR stock', *J Hered*, 77: 66-82.
- Varga, C., A. Sik, P. Lavall,e, and M. Deschenes. 2002. 'Dendroarchitecture of relay cells in thalamic barreloids: a substrate for corss-whisker modulation', *Journal of Neuroscience*, 22: 6186-94.
- Veinante, P., and M. Deschenes. 1999. 'Single- and Multi-Whisker Channels in the Ascending Projections from the Principal Trigeminal Nucleus in the Rat', *Journal of Neuroscience*, 19: 5085-95.
- Veinante, P., M. F. Jacquin, and M. Deschenes. 2000. 'Thalamic Projections From the Whisker-Sensitive Regions of the Spinal Trigeminal Complex in the Rat', *Journal of Comparative Neurology*, 420: 233-43.

- Veinante, P., P. Lavallée, and M. Deschenes. 2000. 'Corticothalamic projections from layer 5 of the vibrissa barrel cortex in the rat', *Journal of Comparative Neurology*, 424: 197-204.
- Villacorta, J. A., and F. Panetsos. 2005. 'Information coding by ensembles of resonant neurons', *Biological Cybernetics*, 92: 339-47.
- Vincent, S. B. 1912. 'The function of the vibrissae in the behaviour of the white rat.', *Behavior Monographs*, 1: 1-82. .
- Voisin, D. L., S. Domejean-Orliaguet, M. Chalus, R. Dallel, and A. Woda. 2002. 'Ascending Connections From the Caudal Part to the Oral Part of the Spinal Trigeminal Nucleus in the Rat', *Neuroscience*, 109: 183-93.
- von Heimendahl, M., P. M. Itskov, E. Arabzadeh, and M. E. Diamond. 2007. 'Neuronal activity in rat barrel cortex underlying texture discrimination', *PLoS.Biol.*, 5: e305.
- Waite, P. M., and M. F. Jacquin. 1992. 'Dual innervation of the rat vibrissa: responses of trigeminal ganglion cells projecting through deep or superficial nerves', *J.Comp Neurol.*, 322: 233-45.
- Waite, P. M., and J. L. Li. 1993. 'Unmyelinated innervation of sinus hair follicles in rats', *Anatomy and Embryology*, 188: 457-65.
- Waite, P. M., and D. J. Tracey. 1995. 'Trigeminal Sensory System.' in, *The Rat Nervous System*. (Academic, London.).
- Welker, C., and T. A. Woolsey. 1974. 'Structure of layer IV in the somatosensory neocortex of the rat: description and comparison with the mouse', *Journal of Comparative Neurology*, 158: 437-54.
- Welker, E., P. V. Hoogland, and H. Van der Loos. 1988. 'Organization of feedback and feedforward projections of the barrel cortex: a PHA-L study in the mouse', *Experimental Brain Research*, 73: 411-35.
- Welker, W. I. 1964. 'Analysis of sniffing of the albino rat', *Behavior*, 12: 223-44.
- White, E. L. 1976. 'Ultrastructure and synaptic contacts in barrels of mouse SI cortex', *Brain Research*, 105: 229-51.
- Whittington, M. A., Roger D. Traub, and John G. R. Jefferys. 1995. 'Synchronized oscillations in interneuron networks driven by metabotropic glutamate receptor activation', *Nature*, 373: 612-15.
- Williams, M. N., D. S. Zahm, and M. F. Jacquin. 1994. 'Differential foci and synaptic organization of the principal and spinal trigeminal projections to the thalamus in the rat', *European Journal of Neuroscience*, 6: 429-53.
- Wimmer, V. C., R. M. Bruno, C. P. de Kock, T. Kuner, and B. Sakmann. 2010. 'Dimensions of a projection column and architecture of VPM and POM axons in rat vibrissa cortex', *Cereb Cortex*, 20: 2265-76.
- Wineski, L. E. 1985. 'Facial morphology and vibrissal movement in the golden hamster', *J Morphol*, 183: 199-217.
- Wise, S. P., and E. G. Jones. 1977. 'Cells of origin and terminal distribution of descending projections of the rat somatic sensory cortex', *Journal of Comparative Neurology*, 175: 129-58.
- Wise, S. P., E. A. Murray, and J. D. Coulter. 1979. 'Somatotopic organization of corticospinal and corticotrigeminal neurons in the rat', *Neuroscience*, 4: 65-78.
- Wold, J. E., and A. Brodal. 1973. 'The projection of cortical sensorimotor regions onto the trigeminal nucleus in the cat. An experimental anatomical study', *Neurobiology*, 3: 353-75.
- Wolfe, J., D. N. Hill, S. Pahlavan, P. J. Drew, D. Kleinfeld, and D. E. Feldman. 2008. 'Texture coding in the rat whisker system: slip-stick versus differential resonance', *PLoS Biol*, 6: e215.
- Woolsey, T. A., and H. Van der Loos. 1970. 'The structural organization of layer IV in the somatosensory region (SI) of mouse cerebral cortex', *Brain Research*, 17: 205-42.



- Woolsey, T. A., and Loos H. Van der. 1970. 'The structural organization of layer IV in the somatosensory region (SI) of mouse cerebral cortex. The description of a cortical field composed of discrete cytoarchitectonic units', *Brain Research*, 17: 205-42.
- Woolston, D. C., J. R. LaLonde, and J. M. Gibson. 1982. 'Comparison of Response Properties of Cerebellar- and Thalamic-Projection Interpolaris Neurons', *Journal of Neurophysiology*, 48: 160-73.
- Woolston, D. C., S. LaLonde, and J. M. Gibson. 1983. 'Corticofugal influences in the rat on responses of neurons in the trigeminal nucleus interpolaris to mechanical stimulation', *Neuroscience Letters*, 36: 43-48.
- Yin, L., R. G. Smith, P. Sterling, and D. H. Brainard. 2006. 'Chromatic properties of horizontal and ganglion cell responses follow a dual gradient in cone opsin expression', *J Neurosci*, 26: 12351-61.
- Yoshida, A., J. O. Dostrovsky, B. J. Sessle, and C. Y. Chiang. 1991. 'Trigeminal Projections to the Nucleus Submedialis of the Thalamus in the Rat', *Journal of Comparative Neurology*, 307: 609-25.
- Yu, C., D. Derdikman, S. Haidarliu, and E. Ahissar. 2006. 'Parallel thalamic pathways for whisking and touch signals in the rat', *PLoS.Biol.*, 4: e124.
- Zucker, E., and W. I. Welker. 1969. 'Coding of somatic sensory input by vibrissae neurons in the rat's trigeminal ganglion', *Brain Research*, 12: 138-56.

## **XI. ANEXOS**

---



## 11. ARTÍCULOS PUBLICADOS.

1. Abel Sanchez-Jimenez, **Carlos Torets** and Fivos Panetsos. Título: “*Complementary processing of haptic information by slowly and rapidly adapting neurons in the trigeminothalamic pathway. Electrophysiology, mathematical modeling and simulations of vibrissae-related neurons*”. Publication: Front Cell Neurosci. 2013 Jun, 4;7:79.  
doi:10.3389/fncel.2013.00079. Print 2013.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3671571/>
2. Celia Herrera-Rincón, **Carlos Torets**, Abel Sanchez-Jimenez, Carlos Avendaño and Fivos Panetsos. “*Chronic electrical stimulation of transected peripheral nerves preserves anatomy and function in the primary somatosensory cortex*”. Publication: Journal of Neuroscience 2012 Dec; 36(12):3679-90. doi:10.1111/ejn.12000. Epub 2012 Sep 25.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23006217>.
3. J Vicente Tejedor, L Ramirez, **C Torets**, S Carralero, P De La Villa, C Sanchez-Ramos. “*Visual capacity in albino mice. Are albino mice good for every neuroscience’s experiment?*”  
Publicación Acta ophthalmologica 09/2012; 90(s249)2012;10.1111/j.17553768.2012.F065.xAug.  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1755-3768.2012.F065.x/abstract>
4. Fivos Panetsos, Abel Sanchez-Jimenez, **Carlos Torets**, Carla Largo, and Silvestro Micera. “*Controlling selective stimulations below a spinal cord hemisection using brain recordings with a neural interface system approach*”. Publication: Journal of Neural Engineering 2011 Aug; 8(4):046008. Epub 2011 May 31 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21628770>
5. Herrera-Rincon C, Sanchez-Jimenez A., **Torets C.**, Avendaño C., Guillén P., and Panetsos F. “*Structural preservation of deafferented cortex induced by electrical stimulation of a sensory peripheral nerve*”. Publication: Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.2010; 2010:5066-9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=torets>.
6. C Sanchez Ramos, M Vinas Pena, Y Diaz Serrano, **C Torets**. “*Effect of the interposition of optical filters with different visible light transmittances in mesopic and scotopic condition pupil size*”. Publication: Acta ophthalmologica (Einar Stefánsson) 09/2008; 86:0-0. 2008; DOI:10.1111/j.1755-3768.2008.452.x.  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1755-3768.2008.452.x/abstract>

